

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Kliniken Essen-Mitte  
Ev. Krankenhaus Huyssensstiftung/Knappschaft gGmbH, Essen  
Urologische Abteilung

**Einfluss prä- und postoperativer Variablen auf den Progress  
der Erkrankung bei Patienten mit Prostatakarzinom und  
tumorpositiven Schnitträndern nach radikaler Prostatektomie**

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von  
Daniela Mandt  
aus Wuppertal  
2007

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. rer. nat. K.-H. Jöckel

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. D. Kröpfl

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Nowrousian

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Mai 2008

<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
<b>2. Das Prostatakarzinom</b>	<b>8</b>
2.1 Epidemiologie und Mortalität	8
2.2 Risikofaktoren	8
2.3 Screening und Früherkennung	9
<b>3. Diagnostik, Pathologie und Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms</b>	<b>10</b>
3.1 Symptomatik	10
3.2 Labordiagnostik: PSA-Wert	10
3.3 Digital-rektale Untersuchung	11
3.4 Bildgebende Verfahren	11
3.4.1 Transrektaler Ultraschall	11
3.4.2 Knochenszintigraphie, Magnetresonanz- und Computertomographie	12
3.5 Pathologie und Stadieneinteilung	12
3.5.1 Prostatabiopsien, Material aus transurethraler Prostataresektion	13
3.5.2 Pathologie der Neubildungen der Prostata	14
3.5.2.1 Prostatistische intraepitheliale Neoplasie	14
3.5.2.2 Adenokarzinom	14
3.5.3 Histologisch-pathologische Differenzierung und Klassifizierung	15
<b>4. Therapie des Prostatakarzinoms</b>	<b>19</b>
4.1 Radikale Prostatektomie	19
4.1.1 Tumorkontrolle bei lokal begrenzten Tumoren	19
4.1.2 Klinische prognostische Faktoren	19
4.1.3 Pathologische prognostische Faktoren	19
4.1.3.1 Pathologisches Stadium, Lymphknoten- und Samenblasenbefall, Gleason-Score	19
4.1.3.2 Schnittrandstatus	20
4.1.4 Lokal fortgeschrittene Tumoren	23
4.1.5 Behandlungssicherheit: Frühe und späte Komplikationen	24
Frühe Komplikationen	24
Späte Komplikationen	24
4.1.6 Adjuvante Therapie	24
4.1.6.1 Neoadjuvante Androgenablation	24
4.1.6.2 Postoperative adjuvante Therapie	25
4.1.7 Therapie bei ansteigenden PSA-Werten	25
4.1.8 Salvage-Prostatektomie	27
4.2 Strahlentherapie	27
4.3 Hormonelle Therapie	28

4.4 Wait and watch-Strategie	31
4.5 Chemotherapie bei hormonresistentem Prostatakarzinom	31
<b>5. Patienten und Methoden der Untersuchung</b>	<b>33</b>
5.1 Datenerhebung und Patientenerfassung	33
5.2 Erfassung der prä-, peri-, postoperativen und operativen Daten mittels elektronischer Datenverarbeitung	35
5.2.1 Präoperativer PSA-Wert	36
5.2.2 Vorbehandlung, neoadjuvante Therapie	36
5.2.3 Klinisches Stadium und präoperative Histologie	36
5.2.4 Pathologisches Stadium und postoperative Histologie	36
5.2.5 Stationärer Aufenthalt	37
5.3 Erfassung der postoperativen Patientendaten aus den Fragebögen mittels elektronischer Datenverarbeitung	38
5.3.1 Definition des Tumorprogresses	38
5.3.2 Postoperativer PSA-Wert	39
5.3.3 Postoperative Therapie	39
5.4 Gruppeneinteilung des Patientengutes	39
5.5 Verstorbene Patienten	40
5.6 Statistische Analyse	40
<b>6. Ergebnisse</b>	<b>41</b>
6.1 Präoperative Daten	41
6.1.1 Krankheitsspezifische und demographische Daten	41
6.1.2 Klassifikation des präoperativen PSA-Wertes	41
6.1.3 Vorbehandlung, neoadjuvante Therapie	42
6.1.4 Klinisches Stadium	42
6.1.5 Präoperativer Gleason-Score	43
6.2 Postoperative Daten	43
6.2.1 PSA-Beobachtungszeit	43
6.2.2 Verstorbene Patienten und Überlebenszeit	44
6.2.3 Pathologisches Stadium	45
6.2.4 Lymphknotenstatus	46
6.2.5 Samenblasenbefall	46
6.2.6 Postoperativer Gleason-Score	46
6.2.7 Anzahl und Lokalisation tumorpositiver Ränder	47
6.3 Biochemischer Progress	49
6.3.1 Einfluss prä- und postoperativer Variablen	49
6.3.2 5-Jahres-Rate für biochemisch-progressfreie Zeit, Zeit bis zum Progress	52

6.4 Nervensparende Operation und biochemischer Progress	58
6.5 Art und Zeitpunkt einer postoperativen Therapie bei allen 216 Patienten als mögliche Variablen mit Einfluss auf den Progress der Erkrankung	58
6.5.1 Einfluss prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 139 Patienten ohne adjuvante Therapie	60
6.5.2 Einfluss prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 43 Patienten mit adjuvanter Hormontherapie	64
6.5.3 Einfluss prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 34 Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie	67
6.6 Einfluss prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 123 Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall	70
6.6.1 Art und Zeitpunkt einer postoperativen Therapie bei den 123 Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall als mögliche Variablen mit Einfluss auf den Progress der Erkrankung	72
6.6.1.1 Einfluss prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 101 Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall und ohne adjuvante Therapie	72
6.6.1.2 Einfluss prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 22 Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall mit adjuvanter Therapie	75
6.7 Betrachtung des Progresses der Erkrankung im Hinblick auf die postoperative Therapie bei allen untersuchten Patienten	77
6.8 Betrachtung des Progresses der Erkrankung im Hinblick auf die postoperative Therapie bei den 123 Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall	79
<b>7. Diskussion</b>	<b>81</b>
<b>8. Zusammenfassung</b>	<b>105</b>
<b>9. Literaturverzeichnis</b>	<b>106</b>
<b>10. Danksagung</b>	<b>114</b>
<b>11. Lebenslauf</b>	<b>115</b>

## 1. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist eine der häufigsten bösartigen Erkrankungen des erwachsenen Mannes. Bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen steht das Prostatakarzinom an 3. Stelle (Krebs in Deutschland, 2006).

In den letzten Jahren wurde das Prostatakarzinom zunehmend in frühen und lokal begrenzten Stadien diagnostiziert. So wird ein Großteil der Prostatakarzinome nicht mehr über einen suspekten Tastbefund bei der digital-rektalen Untersuchung entdeckt, sondern mit Hilfe der Bestimmung des Wertes des prostataspezifischen Antigens (PSA) (Wieder, Soloway, 1998). Diese erfolgreiche Frühdiagnostik ist aus verschiedenen Gründen sehr wichtig: Es gibt zur Ätiologie des Prostatakarzinoms noch immer keine klaren Antworten (Krebs in Deutschland, 2006). Zum anderen bleibt das Karzinom klinisch lange symptomlos, und nur in frühen Stadien ist eine Heilung möglich (Carter, Partin, 2002). Nach der radikalen Prostatektomie (RP) ist der Schnittrandstatus ein wichtiger prognostischer Faktor, der sich nach der Begutachtung des Prostatektomie-Präparates ergibt. In vielen verschiedenen Studien war gezeigt worden, dass tumorpositive Ränder eine eigenständige Variable sind, die sich auf den Progress der Erkrankung auswirkten (Van den Ouden et al., 1993, Ohori et al., 1995, Ohori et al., 1999, Watson et al., 1996, Epstein et al., 1993, Hull et al., 2002). Die schnittrandpositiven Patienten zeigten häufiger einen biochemischen, lokalen oder systemischen Progress (Epstein et al., 1993, Catalona, Smith, 1994). Die Wahrscheinlichkeit eines positiven Schnittrandes ist stark assoziiert mit verschiedenen klinischen Variablen: Patienten mit hohem klinischem Tumorstadium, multiplen positiven Stanzbiopsien, einem Gleason-Score von  $\geq 7$  und hohem präoperativem PSA-Wert weisen häufiger einen positiven Schnittrand auf (Wieder, Soloway, 1998).

Ein positiver Rand bedeutet nicht zwangsläufig eine inkomplette Resektion des Tumors, und trotz positiver Ränder kommt es nicht bei allen Patienten zu einem Progress. Die Gründe hierfür sind unbekannt (Wieder, Soloway, 1998). Die Gesamtrate positiver Tumorränder bei der RP lag in der Übersichtsarbeit von Wieder und Soloway bei 28 % (Wieder, Soloway, 1998). Dabei ist der Apex die häufigste Lokalisation (Wieder, Soloway, 1998, Rosen et al., 1992, Epstein et al., 1993, Sofer et al., 2002, Ohori et al., 1999, Salomon et al., 2003). Unklar ist bislang der Einfluss der jeweiligen Lokalisation, es existieren widersprüchliche Studien.

Nach der Operation sollen in der Bestimmung des PSA-Wertes spätestens nach 6 Wochen nicht nachweisbare Werte gemessen werden (Fichtner, Miller, 2000). Von einem Progress des Prostatakarzinoms ist auszugehen, wenn der PSA-Wert wieder ansteigt. Faktoren wie hoher präoperativer PSA-Wert, schlechte Differenzierung, extrakapsuläre Ausbreitung des Tumors, Samenblasenbefall, positive Ränder, Lymphknotenbefall und

großes Tumervolumen beeinflussen einen Progress der Erkrankung. Ungünstig ist insbesondere das Vorliegen mehrerer tumorpositiver Ränder (Wieder, Soloway, 1998, Watson et al., 1996, Öbek et al., 1999, Lowe, Lieberman, 1997).

Der weit verbreitete Einsatz des PSA-Wertes in der postoperativen Beobachtung hat gezeigt, dass ein Anstieg des PSA-Wertes ein verlässlicher Marker sowohl für ein Lokalrezidiv als auch für Fernmetastasen ist (Watson et al., 1996). Bevor nicht eine palpable Masse in der Region der entfernten Prostata getastet werden kann, bleibt die Lokalisation des Rezidivs schwer einzuschätzen (Eastham, Scardino, 2002).

Für die postoperative Therapie von Patienten mit positiven Rändern gibt es keine übereinstimmende Meinung. Die Optionen umfassen eine adjuvante Strahlentherapie, adjuvante Hormontherapie oder kontrolliertes Zuwarten mit verzögerter Bestrahlungs- oder Hormontherapie bei Manifestation eines Progresses. Verschiedene Studien legen nahe, dass eine adjuvante Strahlentherapie die Tumorkontrolle verbessert, indem sie eine Reduktion des lokalen Progresses und ein verbessertes krankheitsfreies Überleben bewirkt (Paulson et al., 1990, Meier et al., 1992, Lennernäs et al., 2003, Bolla et al., 2005, Vargas et al., 2005). Bei der Hormontherapie sind aktuell ein optimaler Therapiezeitpunkt und ein optimales Therapieverfahren nicht bekannt (Wieder, Soloway, 1998). In einer kürzlich veröffentlichten Studie, die auch schnittrandpositive Patienten einschloss, wurde jedoch gezeigt, dass die Zeit von einem biochemischen Progress bis zu einer klinisch manifesten Metastasierung bei adjuvant hormonell behandelten Patienten im Median 23,3 Monate beträgt (Sengupta et al., 2006). Die Datenlage zu einer adjuvanten Hormontherapie bei schnittrandpositiven Patienten ist jedoch spärlich. Kontrolliertes Zuwarten bietet bei Patienten mit positiven Rändern Vorteile: Es gibt nicht immer einen Progress, so dass eine adjuvante Therapie möglicherweise eine Übertherapie mit unnötigen Risiken und Nebenwirkungen bedeuten würde (Wieder, Soloway, 1998, Lennernäs et al., 2003).

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss von verschiedenen prä- und postoperativen Variablen auf den Progress der Erkrankung bei Patienten mit tumorpositiven Schnitträndern zu bestimmen. Es galt herauszufinden, wie viele der betroffenen Patienten überhaupt einen Progress entwickelten und wann nach der Operation sich der Progress biochemisch manifestierte. Darüber hinaus wurde untersucht, nach welchen Kriterien die Patienten postoperativ einer Hormon- oder Strahlentherapie oder auch keiner Therapie unterzogen wurden, und wie sich diese jeweils auswirkte.

## **2. Das Prostatakarzinom**

### **2.1 Epidemiologie und Mortalität**

Das Prostatakarzinom ist mit 22,3 % die häufigste Lokalisation bösartiger Neubildungen beim Mann. Bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen steht das Prostatakarzinom mit 10,4 % an 3. Stelle (Krebs in Deutschland, 2006).

Im Jahre 2004 starben durch diesen Tumor 11.135 Männer (Statistisches Bundesamt, 2004). In Deutschland werden pro Jahr etwa 48.650 Prostatakarzinome diagnostiziert (Krebs in Deutschland, 2006). Vergleicht man Deutschland mit den anderen Ländern der EU, so liegen die für Deutschland ermittelten Erkrankungsraten am Prostatakarzinom im oberen Bereich (Krebs in Deutschland, 2006). Weltweit betrachtet ist die Inzidenz sehr unterschiedlich: Afro-amerikanische Männer haben in den USA die höchste Inzidenz für Prostatakarzinome (Reiter, DeKernion, 2002). Asiatische Länder haben die niedrigsten Häufigkeits- und Sterberaten weltweit (Reiter, DeKernion, 2002).

Das Prostatakarzinom ist eine Krankheit des älteren Mannes. Über 75 % der neu entdeckten Tumoren werden bei Patienten über 65 Jahren diagnostiziert, jedoch ist die Inzidenz bei Männern im Alter von 50 bis 59 Jahren seit den 70er Jahren zunehmend. (Reiter, DeKernion, 2002). Bei Männern, die jünger als 50 Jahre sind, ist der Tumor selten (Krebs in Deutschland, 2006).

Eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Inzidenz des Prostatakarzinoms spielte die Einführung der PSA-Bestimmung. Sie führte zu einer Steigerung der Anzahl an entdeckten Neuerkrankungen, wobei hier ein Trend zu lokal begrenzten Tumoren zu verzeichnen ist (Newcomer et al., 1997).

Eine Besonderheit des Prostatakarzinoms gegenüber anderen soliden Tumoren ist sein Vorkommen in 2 Formen: Eine latente Form, die bei etwa 30 % der über 50-Jährigen und bei 60 % bis 70 % der über 80-Jährigen gefunden werden kann sowie eine klinisch signifikante, manifeste Form, die etwa 1 von 6 Amerikanern betrifft. Ein Verständnis der Ätiologie des Prostatakarzinoms muss daher Einflüsse umfassen, die die Entstehung eines latenten Prostatakarzinoms und dessen Fortschreiten zu einem klinisch signifikanten Tumor bewirken (Reiter, DeKernion, 2002).

### **2.2 Risikofaktoren**

Obwohl nach wie vor die Ursachen für das Entstehen und Fortschreiten eines Prostatakarzinoms nicht vollends bekannt sind, werden verschiedene Einflüsse als Risikofaktoren diskutiert. Dazu gehören Alter, Vererbung und Genetik, Androgene, Insulin-like Growth-



factor I, Ernährung, Nikotin, Alkohol sowie Vasektomie oder sexuelle Aktivität. Es hat sich bereits schon herausgestellt, dass die Kombination endogener und exogener Einflüsse eine Rolle spielt (Reiter, DeKernion, 2002).

### **2.3 Screening und Früherkennung**

Beim Prostatakarzinom stehen 3 Screeningtests zur Auswahl: PSA-Wert-Bestimmung, digital-rektale Untersuchung (DRE) und transrektaler Ultraschall (TRUS). Davon ist der TRUS jedoch keine primäre Früherkennungsuntersuchung und auch die isolierte DRE für die Erstuntersuchung ungeeignet, da sie nur einen geringen Anteil der Tumoren aufdeckt (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2002, Bangma, 2000). Insgesamt haben die Screeningtests gezeigt, dass mit ihrem Einsatz die frühe Diagnose eines Prostatakarzinoms möglich ist: Von den entdeckten Karzinomen können 75 % als auf das Organ begrenzt erwartet werden – und sind damit einer kurativen Therapie zugänglich (Schröder, 1995). Fortgeschrittene Tumoren sind selten kurativ behandelbar (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2002, Schröder, 1995). Das erklärt die Notwendigkeit einer möglichst frühzeitigen Diagnose (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2002, Schröder, 1995). In der Leitlinie „PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik – Früherkennung des Prostatakarzinoms“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wird empfohlen, bei Patienten, die eine Prostatakarzinom-Früherkennung wünschen, ab einem Schwellenwert von 4 ng/ml oder einem suspekten Tastbefund die Indikation zur Stanzbiopsie mit mindestens 6 Stanzzyllindern zu stellen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2002).

### **3. Diagnostik, Pathologie und Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms**

#### **3.1 Symptomatik**

In frühen Stadien verursacht das Prostatakarzinom keine Beschwerden, da es häufig in der Peripherie der Prostata gelegen ist und zu Anfang keine benachbarten Strukturen beeinträchtigt. Wenn es zu Symptomen kommt, ist schon von einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumor auszugehen. Wächst der Tumor etwa in Harnröhre oder Blasen Hals ein, kann es zu obstruktiven oder irritativen Symptomen (wie Harnstrahlveränderungen oder verändertem Miktionsverhalten) kommen. Auch eine Hämatospermie oder ein vermindertes Ejakulationsvolumen können auf ein Übergreifen des Tumors auf benachbarte Strukturen hinweisen. Metastasen befallen vorzugsweise das Skelettsystem und machen sich dann möglicherweise als Knochenschmerzen oder Anämie bemerkbar. Auch Ödeme der unteren Extremitäten können durch Metastasen in pelvinen Lymphknotenstationen und Druck auf iliakale Venen auftreten (Carter, Partin, 2002).

#### **3.2 Labordiagnostik: PSA-Wert**

Die physiologische Aufgabe des PSA besteht in der Verflüssigung des Ejakulats. PSA wird von den Epithelzellen der Prostata sezerniert und lässt sich in hoher Konzentration in der Samenflüssigkeit nachweisen (Feneley, Partin, 2000). Darüber hinaus ist es in geringerer Konzentration auch im Blut nachweisbar (Carter, Partin, 2002). Die alleinige Bestimmung des PSA-Wertes kann das pathologische Stadium des Prostatakarzinoms nicht verlässlich genug vorhersagen. Das Verhältnis zwischen Stadium und PSA wird beeinflusst von Differenzierung und Volumen des Tumors sowie seiner Ursprungslokalisation. Darüber hinaus wird der PSA-Wert beeinflusst von anderen Prozessen außer dem Prostatakarzinom, die zu seiner Erhöhung führen können: Dazu gehören etwa die benigne Prostatahyperplasie (BPH) oder auch ärztliche Manipulationen an der Prostata oder in ihrer Umgebung (Feneley, Partin, 2000, Fornara et al., 2004). Darüber hinaus tragen unterschiedliche Arbeitsweisen in Labors oder der Gebrauch unterschiedlicher PSA-Analyseverfahren zu Variabilitäten bei (Feneley, Partin, 2000, Fornara et al., 2004). PSA-Erhöhungen können auf ein krankhaftes Geschehen in der Prostata hinweisen, sind aber nicht tumorspezifisch. Das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, ist direkt assoziiert mit der Höhe des PSA-Spiegels. Als Schwellenwert wird aktuell noch 4 ng/ml angesehen. Eine Bestimmung des PSA-Wertes ohne digital-rektale Untersuchung kann nicht empfohlen werden, da 25 % der Männer mit einem Prostatakarzinom einen PSA-Wert < 4 ng/ml haben. So ist die Kombination beider Methoden die Untersuchung der

ersten Wahl mit den höchsten Aufdeckungsraten (Carter, Partin, 2002). In einer Studie von Thompson et al. wurde durch einen PSA-Test ein Sechstel aller Prostatakarzinome nicht erkannt. Die Autoren sahen einerseits die Gefahr von Überdiagnostik und -therapie, wenn die Indikation zur Biopsie bereits bei PSA-Werten  $\leq 4$  ng/ml gestellt wird, andererseits auch das Übersehen klinisch wichtiger Prostatakarzinome, wenn keine Biopsien bei PSA-Werten  $\leq 4$  ng/ml durchgeführt werden (Thompson et al., 2004). Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen Sokoloff et al. In ihrer Studie hatten 52 % der Patienten mit einem PSA-Wert  $< 4$  ng/ml und RP ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom, davon wiesen 32 % einen Gleason-Score  $\geq 7$  und 49 % eine extraprostatistische Ausdehnung auf (Sokoloff et al., 2004). Darüber hinaus existieren weitere Werte wie PSA-Dichte (volumenkorreliertes PSA), PSA-Anstiegsrate, altersbezogenes PSA oder Quotient freies/totales PSA, die die Spezifität des PSA-Wertes weiter erhöhen sollen (Carter, Partin, 2002).

### **3.3 Digital-rektale Untersuchung**

Für eine frühe Diagnose des Prostatakarzinoms hat sich die Kombination digital-rektale Untersuchung (DRE) und Bestimmung des PSA-Wertes als günstig ergeben. Die Stanzbiopsie ist zu empfehlen bei Patienten mit auffälliger DRE ungeachtet des PSA-Wertes. Die Aussagekraft der DRE ist jedoch abhängig von der Erfahrung des Untersuchers. Die DRE alleine vermag eine erhebliche Zahl an Tumoren nicht aufzudecken und entdeckt viele Tumoren erst in fortgeschrittenen Stadien, wenn ein kurativer Therapieansatz bereits weniger wahrscheinlich ist (Carter, Partin, 2002). Öbek et al. nannten in ihrer Studie weitere Gründe für die geringe Genauigkeit der DRE: Kleine Tumorherde, eine vordere oder zentrale Läsion ist meist von genug Prostatagewebe umhüllt, um die Läsion zu verdecken, der Gewebezustand des Tumors gleicht möglicherweise gesundem Gewebe. Darüber hinaus ist bei adipösen Patienten die DRE häufig eingeschränkt (Öbek et al., 1999).

### **3.4 Bildgebende Verfahren**

#### **3.4.1 Transrektaler Ultraschall**

Der transrektale Ultraschall (TRUS) wird lediglich als ergänzende Untersuchungsmethode zusätzlich zur Bestimmung des PSA-Wertes und der DRE eingesetzt. Er hat seinen überwiegenden Einsatzbereich in der Kontroll-Bildgebung bei der Entnahme der Stanzbiopsien, denn die Möglichkeiten des TRUS zur Diagnostik früher Tumoren sind zu gering. Viele echoarme Bezirke in der Bildgebung erwiesen sich nicht als Karzinome, während

viele nicht tastbare Karzinome auch im TRUS nicht auffällig in Erscheinung traten (Carter, Partin, 2002). Auch eine extraprostatistische Tumorausdehnung oder ein Samenblasenbefall lassen sich nicht zuverlässig im TRUS darstellen (Feneley, Partin, 2000).

### **3.4.2 Knochenszintigraphie, Magnetresonanztomographie und Computertomographie**

Die Knochenszintigraphie ist die sensitivste Methode, um Vorhandensein oder Ausbreitung von Knochenmetastasen aufzudecken. Ihr Auftreten korreliert mit der Höhe des PSA-Wertes: Die Wahrscheinlichkeit, bei Werten  $< 10$  ng/ml und ohne Knochenschmerzen Knochenmetastasen zu finden, ist sehr gering. Daher wird der Einsatz dieser Untersuchung bei Patienten mit niedrigem PSA-Wert, auch aus Kostengründen, kontrovers diskutiert (Carter, Partin, 2002). Die Knochenszintigraphie sollte Patienten vorbehalten bleiben, die einen schlecht differenzierten Tumor, einen PSA-Wert  $> 10$  ng/ml oder klinischen Verdacht auf Metastasen aufweisen (Feneley, Partin, 2000). Zur Stadieneinteilung (extraprostatistische Ausdehnung, Lymphknotenbefall) sind Magnetresonanztomographie und pelvine Computertomographie nicht sensitiv und spezifisch genug, um sie routinemäßig als Diagnostik hinzuzuziehen. Der Einsatz bleibt Patienten vorbehalten, bei denen ein erhöhtes Risiko für Lymphknotenmetastasen besteht (Feneley, Partin, 2000).

### **3.5 Pathologie und Stadieneinteilung**

Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms soll zum einen die Prognose des Patienten beurteilen und zum anderen die für ihn sinnvollste Therapie bestimmen. Die Tumorausbreitung wird bestimmt durch die DRE, Bestimmung von Tumormarkern, histologische Differenzierung, Bildgebung und pelvine Lymphadenektomie (Carter, Partin, 2002). Von den verschiedenen Klassifizierungssystemen ist zurzeit die TNM-Klassifikation (tumor, node, metastases) die gebräuchlichste. Sie wurde zuletzt 2002 modifiziert (siehe S. 18, Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität, 2004). Die Beschreibung der Differenzierung des Karzinoms nach dem von Gleason entwickelten Schema erlaubt eine Abschätzung der Tumorausdehnung und Malignität (siehe S. 15, Gleason, 1992). Die klinische Stadieneinteilung schätzt Ausbreitung des Tumors anhand der DRE (klassifiziert durch cT), Tumormarkerbestimmung, histologischen Differenzierung (Gleason-Score und Grading = G) und Bildgebung ein. Die pathologische Stadieneinteilung erfolgt nach Entnahme der Prostata. Sie erlaubt eine differenziertere prognostische Vorhersage durch Beurteilung von Tumolvolumen, Schnittträgern, extraprostatistischer Ausdehnung des Karzinoms, Befall der Samenblasen und pelviner Lymphknoten (Carter, Partin, 2002).

### 3.5.1 Prostatabiopsien, Material aus transurethraler Prostataresektion

Die ultraschallgesteuerte Entnahme von Prostatabiopsien ist zu empfehlen bei Patienten mit auffälliger DRE ungeachtet des PSA-Wertes (Carter, Partin, 2002). Dabei werden die Stanzbiopsien in Regionen entnommen, wo vorwiegend der Tumor erwartet wird (lateral). Mindestens 6 Stenzen sollen entnommen werden („Sextantenbiopsie“), die jeweilige Anzahl hängt aber ab vom sonographisch ermittelten Prostatavolumen. Die Erhöhung der Anzahl an Stanzbiopsien führt zu einer vermehrten Karzinomerkennung. Es ist wichtig, die Gewinnung der Biopsien unter Antibiotikaphylaxe durchzuführen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2002). Durch die Biopsien soll eine Abschätzung des pathologischen Stadiums ermöglicht werden. Wichtige Parameter sind dabei auch die Anzahl der befallenen Stanzzyylinder, Länge des Tumorteils im und der prozentuale Anteil des Tumors am Stanzzyylinder (Feneley, Partin, 2000).

Epstein et al. untersuchten in einer Studie Patienten mit nicht-palpablem Prostatakarzinom (Stadium T1c). Sie zeigten, dass bestimmte Erkenntnisse aus der pathologischen Begutachtung der Stanzbiopsien die Tumorausbreitung vorhersagen können: Jeder Gleason-Grad von 4 oder 5, 3 oder mehr Stanzzyylinder mit Tumorbeteiligung und jeder Zylinder mit mehr als 50 % Tumorteil deuteten auf ein signifikantes Prostatakarzinom hin. Prognostisch ungünstige Befunde wiesen auf ebenfalls ungünstige Befunde im Prostatektomie-Präparat hin, während günstigere Befunde in der Stanzbiopsie keineswegs auch günstige Befunde im Prostatektomie-Präparat bedeuteten (Epstein et al., 1994).

Peripher gelegene Tumoren neigen dazu, die Organgrenzen über die Perineuralscheiden zu verlassen, da diese dem Wachstum nur geringen Widerstand entgegenzusetzen scheinen. Prostatakarzinome scheinen also die Fähigkeit zu besitzen, in diese Räume einzudringen und daran entlang zu wandern. Der apikale Bereich der Prostata war in der Studie von Villers et al. die Lokalisation der meisten tumorpositiven Ränder. In dieser Studie befiel ein großer Teil der Karzinome das apexnahe Gewebe, wo die Distanz zum neurovasculären Bündel sehr gering ist. Die Autoren zeigten außerdem, dass der Tumor nicht über die Stichkanäle der Stanzbiopsien wandert, da diese rasch vernarben (Villers et al., 1989). Wenn in der präoperativen Stanzbiopsie eine Ausdehnung des Tumors in die Perineuralscheiden nachgewiesen wird, so ist die Ausdehnung des Karzinoms über die Organgrenzen wahrscheinlich. Wenn die Perineuralscheiden befallen sind, so ist dieser Befund unabhängig von der Methode der Stanzbiopsie. Die Autoren empfahlen, den Befund der Perineuralscheiden in die Überlegung einer möglichen uni- oder bilateralen Nervensparung bei der RP mit einzubeziehen (Bastacky et al., 1993).

Bei Material aus transurethraler Prostataresektion beruht die Klassifikation auf dem prozentualen Anteil des Tumorgewebes am Resektionsmaterial. Der Grenzwert liegt bei 5 %: Unter 5 % Tumorgewebe wird als 1a klassifiziert, über 5 % als 1b (Epstein, 2002).

Eine Schwierigkeit in der histologisch-pathologischen Begutachtung stellt die Beurteilung der Prostata eines Patienten mit neoadjuvanter Behandlung dar. Es wird kontrovers diskutiert, ob der Pathologe diese Tumoren präzise beurteilen kann. Eine korrekte Einschätzung des Gleason-Scores erscheint vor diesem Hintergrund schwierig. Eine neoadjuvante Bestrahlung vermag auch die Struktur gesunden Prostatagewebes zu verändern, so dass eine sichere pathologische Begutachtung nicht mehr möglich ist (Epstein, 2002).

### **3.5.2 Pathologie der Neubildungen der Prostata**

#### **3.5.2.1 Prostatistische intraepitheliale Neoplasie**

Die prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN), das Vorhandensein atypischer Zellen in der Prostata, wird nach der Ausprägung der Dysplasien unterteilt in low grade- und high grade-PIN. In einigen Studien wurde ein vermehrtes Vorhandensein der high grade-PIN in der peripheren Zone der Prostata gezeigt, der Region, wo auch überwiegend das Prostatakarzinom lokalisiert ist. So deutet man die PIN als Vorläuferstufe des Prostatakarzinoms. Wenn in der Aufarbeitung von Stanzbiopsien eine high grade-PIN entdeckt wird, empfiehlt sich eine erneute Entnahme von Stanzbiopsien (Epstein, 2002).

#### **3.5.2.2 Adenokarzinom**

Der Großteil der Prostatakarzinome ist in der peripheren Zone lokalisiert. Der verbleibende Anteil der Tumoren ist überwiegend in der Transitionalzone gelegen. In mehr als 85 % sind die Karzinome multifokal. Durch das Fehlen einer histologischen Kapsel dehnt sich das peripher lokalisierte Prostatakarzinom bei Überschreiten der Organbegrenzung bevorzugt in die Perineuralspalten aus. Eine Ausdehnung über die Prostata hinaus erfolgt überwiegend posterior und posterolateral, dort sind auch die meisten Prostatakarzinome lokalisiert. In fortgeschrittenen Stadien wächst der Tumor auch in die Samenblasen ein. Ein Befall des Rektums ist ebenfalls möglich (Epstein, 2002).

Am Rektum (posterior) kann es zu unvermeidlichen tumorpositiven Rändern kommen, weil der Operateur an dieser Stelle kein zusätzliches Gewebe entfernen kann. Am Apex ist die Prostata nur von einer spärlichen Gewebeschicht umgeben. Außerdem lassen sich in dieser Region die Grenzen der Prostata und des umgebenden Gewebes schwer ausmachen. In dieser Region kann der Operateur ebenfalls nur in begrenztem Umfang rese-

zieren, da es bei zu umfangreicher Resektion vermehrt zu postoperativer Inkontinenz kommt (Epstein, 2001, Wieder, Soloway, 1998, Watson et al., 1996). Daher ist der Apex die am häufigsten betroffene Lokalisation für positive Schnittränder (Wieder, Soloway, 1998, Watson et al., 1996, Rosen et al., 1992, Epstein et al., 1993, Sofer et al., 2002, Ohori et al., 1999, Salomon et al., 2003). Lateral sind dem Operateur durch die Begrenzungen des Beckens ebenfalls Grenzen gesetzt (Epstein et al., 1993).

Die Metastasierung des Karzinoms erfolgt vorwiegend in Lymphknoten, Knochen und Lunge. Seltener Typen prostatistischer Neoplasien sind muzinöses oder duktales Adenokarzinom, kleinzelliges Karzinom, Plattenepithelkarzinom oder Sarkom (Epstein, 2002).

### 3.5.3 Histologisch-pathologische Differenzierung und Klassifizierung

Eine viel benutzte und akzeptierte Klassifikation der Differenzierung eines Prostatakarzinoms ist der Gleason-Score. Er beschreibt das Drüsenmuster des Tumors bei relativ kleiner Vergrößerung. Das vorherrschende und das am zweithäufigsten vorliegende Differenzierungsmuster werden identifiziert und mit einem Wert von 1 bis 5 beschrieben. Gleason 1 bedeutet die höchstmögliche und Gleason 5 eine geringe oder aufgehobene Differenzierung. Ab Gleason 4 sind die Drüsen nicht mehr einzeln und abgegrenzt; dieser Befund geht mit einer deutlich schlechteren Prognose einher. Sowohl der vorherrschende, primäre als auch der sekundäre Wert haben Einfluss auf die Prognose, so dass auch die Summe beider Ziffern eine große Bedeutung hat. Der vorteilhafteste Gleason-Score ist demnach 1+1=2, der schlechteste 5+5=10. Es ist bei einem Gleason-Score von 7 wichtig zu unterscheiden, ob sich dieser aus 3+4 oder 4+3 zusammensetzt, da letzterer eine schlechtere Prognose aufweist (Epstein, 2002).

**Tabelle 3.1: Histologisches Grading nach Gleason 1992 (Gleason, 1992)**

Punktzahl	Beschreibung der Morphologie
Gleason 1	Umschriebene Knoten einheitlicher, einzelner, eng gepackter und glatt begrenzter Drüsen
Gleason 2	Drüsen locker angeordnet, immer noch umschrieben, Ausbreitung der neoplastischen Drüsen in das umgebende Stroma minimal
Gleason 3	Tumor infiltriert umgebendes Prostatagewebe, Drüsen variieren erheblich in Größe und Gestalt, sind aber immer noch abgrenzbar
Gleason 4	Drüsen nicht länger einzeln und abgrenzbar, erscheinen verschmolzen mit unregelmäßigen Grenzen
Gleason 5	Aufhebung der Differenzierung der Drüsen, Tumoren bestehen aus soliden Nestern, Strängen oder Einzelzellen

**Tabelle 3.2: Histologische Klassifikation des Prostatakarzinoms (Helpap et al., 1985)**

<b>Gewöhnliche Prostatakarzinome</b>	
Uniformer Aufbau	Pluriformer Aufbau
Glandulär	Glandulär (kribriform)
Kribriform	Kribriform (glandulär)
Solid/trabekulär	Kribriform/solid
<b>Ungewöhnliche Prostatakarzinome</b>	
Urotheliale Karzinome	
Plattenepithelkarzinome	
Endometroide Karzinome	
Schleimbildende Karzinome	
Karzinoide bzw. glanduläre Karzinome mit karzinoiden Anteilen	
<b>Undifferenzierte Prostatakarzinome</b>	

**Tabelle 3.3: Grading nach Pathologisch-Urologischem Arbeitskreis Prostatakarzinom: Histologisches Grading (Helpap et al., 1985)**

<b>Histologische Differenzierung</b>	<b>Bewertungsziffer</b>	<b>Kernaplasie</b>	<b>Bewertungsziffer</b>
Hochdifferenziert glandulär	0	Gering	0
Wenig differenziert glandulär	1	Mäßig	1
Kribriform	2	Stark	2
Solid-trabekulär	3		

	<b>Punkteskala</b>	<b>Grading</b>
<b>Günstige Prognose</b>	0	G1a
	1	G1b
	2	G2a
<b>Ungünstige Prognose</b>	3	G2b
	4	G3a
	5	G3b



**Tabelle 3.4: Zytologisches Grading** (Helpap et al., 1985)

Diagnostisches Kriterium	Bewertungsziffern		
	Gering	Mäßig	Stark
Mittlere Kerngröße	1	2	3
Kerngrößenvariabilität	1	2	3
Mittlere Nukleolengröße	1	2	3
Nukleolenvariabilität (Größe, Form, Zahl)	1	2	3
Zell- und Kerndissoziation	1	2	3
Kernordnung	1	2	3

Summe der Bewertungsziffern	Malignitätsgrad
6 – 10	G1
11 – 14	G2
15 – 18	G3

**Tabelle 3.5: TNM-Klassifikation des Adenokarzinoms der Prostata, UICC 2002, 6. Auflage** (Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität, 2004)

Primärtumor	Definition T-Kategorie
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, weder zu palpieren noch durch bildgebende Verfahren sichtbar zu machen
T1a	Zufälliger histologischer Befund (inzident) in $\leq 5\%$ des resezierten Gewebes
T1b	Zufälliger histologischer Befund (inzident) in $> 5\%$ des resezierten Gewebes
T1c	Diagnose durch Nadelbiopsie (erhöhter PSA-Wert)
T2	Tumor begrenzt auf Prostata (wird nicht tastbarer oder bildgebend sichtbarer Tumor durch Biopsie gefunden → als T1c zu klassifizieren)
T2a	$\leq$ die Hälfte eines Lappens befallen
T2b	$>$ die Hälfte eines Lappens befallen
T2c	Tumor infiltriert beide Lappen
T3	Tumor durchbricht Prostatakapsel
T3a	Uni- oder bilateraler Kapseldurchbruch
T3b	Tumor befällt die Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert Nachbarstrukturen Infiltration Blasen Hals und/oder Sphincter externus und/oder Rectum Infiltration Levatormuskeln und/oder Fixation an der Beckenwand
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
Mx	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden (liegt mehr als eine Metastase vor, so ist die am weitesten fortgeschrittene für das Staging heranzuziehen)
M1a	Tumor in nicht regionären Lymphknoten
M1b	Knochenmetastase(n)
M1c	Andere Lokalisation(en)

## **4. Therapie des Prostatakarzinoms**

Die im Rahmen gängiger Untersuchungen entdeckten Prostatakarzinome sind meist klinisch wichtig. Da diese Karzinome eine Gefahr für Gesundheit und Lebenserwartung des Patienten darstellen, muss bei den meisten entdeckten Tumoren der primäre Handlungsansatz die Entfernung oder Zerstörung des Primärtumors sein (Eastham, Scardino, 2002).

### **4.1 Radikale Prostatektomie**

#### **4.1.1 Tumorkontrolle bei lokal begrenzten Tumoren**

Nach der radikalen Prostatektomie (RP) soll der PSA-Wert auf nicht nachweisbare Werte abfallen (Carter, Partin, 2002, Eastham, Scardino, 2002). Djavan et al. berichteten, dass die RP eine exzellente Tumorkontrolle mit Progressraten um 35 % bietet (Djavan et al., 2003). In einer Studie von Hull et al. an Patienten mit klinisch lokal begrenzten Tumoren erlitten 15 % der Patienten einen Progress nach der RP (Hull et al., 2002).

#### **4.1.2 Klinische prognostische Faktoren**

Ein progressionsfreies Überleben nach der RP steht im Verhältnis zu verschiedenen klinischen Prognosefaktoren, die vor der Operation erhoben wurden: Klinisches Stadium, Gleason-Score und PSA-Werte. Das Risiko für ein Rezidiv steigt mit höherem klinischem Stadium und schlechterer Differenzierung, wobei ein Gleason-Score von 7 hier die Grenze markiert. Präoperative PSA-Werte vermögen in hohem Maße das Risiko für einen Progress vorherzusagen, sollen jedoch wegen letztlich begrenzter Aussagekraft zur Tumorausdehnung nicht als alleiniges Einschluss- oder Ausschlusskriterium zur RP herangezogen werden (Eastham, Scardino, 2002).

#### **4.1.3 Pathologische prognostische Faktoren**

##### **4.1.3.1 Pathologisches Stadium, Lymphknoten- und Samenblasenbefall, Gleason-Score**

Zusätzlich zu den präoperativen klinischen Faktoren können die nach der Operation bestimmten pathologischen Befunde zur Prognose beitragen (Eastham, Scardino, 2002). Dabei spielt das pathologische Stadium eine entscheidende Rolle (Epstein et al., 1993). Patienten mit organbegrenzten Tumoren haben ein krankheitsfreies Überleben (bestimmt

durch PSA-Werte) nach 5 Jahren von über 90 %. Bei Samenblasenbefall oder befallenen pelvinen Lymphknoten ist die Prognose deutlich schlechter. Das pathologische Stadium des Prostatapräparats erlaubt die Eingruppierung des Patienten in eine der 3 Prognose-Gruppen indolent, heilbar oder fortgeschritten. Diese Eingruppierung ist bedeutsam für therapeutische Überlegungen, so dass etwa indolente Karzinome – wenn präoperativ diagnostiziert – außer bei jüngeren Männern mit kontrolliertem Zuwarten behandelt werden könnten. Ein Patient mit einem fortgeschrittenen Karzinom sollte jedoch eher einer adjuvanten Therapie zugeführt werden (Eastham, Scardino, 2002). Der postoperative Gleason-Score beeinflusst ebenfalls die Prognose. Je größer der Anteil der Gleason-Grade 4 oder 5 ist, desto schlechter ist die Prognose (Stamey et al., 1999).

#### **4.1.3.2 Schnitttrandstatus**

Ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor ist der Schnitttrandstatus. Es existieren verschiedene Definitionen eines tumorpositiven Schnittrandes. Die häufigste legt eine Ausbreitung von Tumorzellen bis an die mit Tinte gefärbte Oberfläche des Prostatapräparates als positiven Rand fest (Wieder, Soloway, 1998, Watson et al., 1996). Ein positiver Rand bedeutet nicht zwangsläufig eine inkomplette Resektion des Tumors. Die positiven Ränder resultieren möglicherweise daraus, dass unbeabsichtigt in die Prostata hinein geschnitten wurde. Diese Tumorränder sind schwer vorherzusagen, da sie mehr von der Operationstechnik abhängig sind als von Tumorcharakteristika. Das Ausbleiben eines Progresses bei einigen Patienten mit solchen iatrogenen positiven Rändern legt nahe, dass diese möglicherweise Artefakte waren. Durch die Anatomie der Prostata in ihrer Umgebung ist eine Resektion oft auf wenige Millimeter von der Prostata weg beschränkt. Wenn sich der Tumor bereits in das periprostatische Gewebe ausgebreitet hat, schneidet der Operateur möglicherweise durch die Tumormasse hindurch. Diese Art positiver Ränder wird somit mehr von der Tumorausdehnung als von der Operationstechnik beeinflusst (Wieder, Soloway, 1998).

Außerdem kann die Arbeitsweise des untersuchenden Pathologen auf verschiedene Weise das Resultat beeinflussen: Durch die Gewebe-Bearbeitung entstandene Artefakte können als Tumor fehlinterpretiert werden oder Unterschiede in der pathologisch-histologischen Aufarbeitung führen zu unterschiedlichen Anzahlen positiver Schnittländer (Wieder, Soloway, 1998). Möglicherweise wurden auch Tumorzellen an der tintengefärbten Oberfläche gesehen, obwohl bei Entfernen der Prostata noch zusätzliches Gewebe die Prostata umhüllte. Durch intra- und postoperativen Umgang mit dem Prostatektomiepräparat war dieses feine Gewebe bereits zerstört worden (Epstein et al., 2005).

Die Wahrscheinlichkeit eines positiven Randes ist stark assoziiert mit dem klinischen Stadium, womit die Notwendigkeit einer präzisen präoperativen Einstufung deutlich wird. Patienten mit hohem klinischem Tumorstadium (cT2b, cT2c, cT3), multiplen positiven Stanzbiopsien, einem Gleason-Score  $\geq 7$  und hohem präoperativem PSA-Wert ( $> 10$  ng/ml) weisen häufiger einen positiven Schnittrand auf (Wieder, Soloway, 1998).

Eine neoadjuvante Hormontherapie reduziert die Rate extraprostatisch ausgedehnter Tumoren und positiver Schnittränder. Dies lässt sich durch folgende Punkte erklären: Reduziertes Prostatavolumen mit besseren Möglichkeiten der Resektion, pathologisches „downstaging“ des Tumors, also eine Senkung des pathologischen Stadiums, lokale Gewebereaktion mit besserer Abgrenzungsmöglichkeit des gesunden Gewebes, Fehlinterpretation durch den Pathologen (Wieder, Soloway, 1998). D'Amico et al. zeigten hingegen, dass eine neoadjuvante Androgenablation zu keinem pathologischen „downstaging“ führte (D'Amico et al., 1995).

Die Gesamtrate positiver Schnittränder bei der RP lag in der Übersichtsarbeit von Wieder und Soloway bei 28 % (Wieder, Soloway, 1998). Dabei ist der Apex die häufigste Lokalisation (Wieder, Soloway, 1998, Salomon et al., 2003). Rate, Lokalisation und Ätiologie des positiven Randes variieren jedoch je nach klinischem Stadium und Operationstechnik. Eine extrakapsuläre Ausbreitung findet ebenfalls häufig in der Apex-Region statt, wo der Tumor sich via Perineuralspalten durch die Kapsel ausbreitet. Um möglichst postoperative Kontinenz zu gewährleisten, wird in diesem Bereich sparsam reseziert, so dass ein erhöhtes Risiko für positive Absetzungsränder besteht. Durch eine mögliche Blutung aus dem dorsalen Venenkomplex und durch die anatomischen Verhältnisse des Beckens wird eine gute Sicht und präzise Schnittführung am Apex darüber hinaus erschwert. Ein iatrogener positiver Rand, beispielsweise durch Einschneiden in den Apex, wird durch eine schlechte Mobilisation des distalen Prostata-Anteils begünstigt. Auch ist beim retropubischen Zugang die Sicht auf den distalen Prostata-Anteil verdeckt (Wieder, Soloway, 1998).

Ein posteriorer positiver Schnittrand wird in 0 % bis 26 % der Patienten beschrieben. Bis zu 54 % der Patienten haben einen positiven Rand posterolateral. Am Blasen Hals hingegen sind positive Absetzungsränder ungewöhnlich (Wieder, Soloway, 1998). Ein positiver Rand an dieser Lokalisation ist häufig assoziiert mit noch weiteren positiven Rändern, da meist ein großes Tumolvolumen vorliegt (Epstein, 1996).

Für ein sorgfältig ausgewähltes Patientengut konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit tumorpositiver Ränder bei nervensparender bzw. nicht nervensparender Operation gezeigt werden. Nervenschonung ist der einzige Grund für positive Absetzungsränder lediglich bei 0 % bis 7 % der Patienten (Wieder, Soloway, 1998).

Ein biochemischer, lokaler und systemischer Progress ist häufiger bei Patienten mit positiven Rändern. Ungünstig ist insbesondere das Vorliegen mehrerer tumorpositiver Rän-

der. Die Auswirkung der Lokalisation des Randes auf den Progress ist jedoch unklar (Wieder, Soloway, 1998). Trotz positiver Ränder kommt es hingegen nicht bei allen Patienten zu einem Progress, die Gründe hierfür sind aber unbekannt. Es werden verschiedene Erklärungen diskutiert: Ein positiver Rand bedeutet nicht zwangsläufig residuale Tumorzellen, denn ein Irrtum des Pathologen mag vorliegen. Durch Gewebeaufarbeitung kann ein Artefakt entstanden sein. Residuale Tumorzellen sind durch Ischämie, Fibrose oder Verletzungen im Rahmen der Operation zerstört worden. Möglicherweise manifestiert sich der Progress aber auch erst nach noch längeren Beobachtungszeiträumen (Wieder, Soloway, 1998). So hatten Epstein et al. etwa Progresse auch noch 10 Jahre postoperativ beobachtet (Epstein et al., 1996). In einer aktuellen Studie aus dem Jahre 2006 an schnittrandpositiven Patienten stellten die Autoren zwar einen signifikanten Zusammenhang zwischen tumorpositiven Rändern und einem Progress her, jedoch war bei ihnen die Rezidivrate niedrig: Zwei Drittel der schnittrandpositiven Patienten blieben krankheitsfrei während der postoperativen Beobachtungszeit von im Median 7 Jahren (Vis et al., 2006). Bevor nicht eine palpable Masse in der Region der entfernten Prostata getastet werden kann, bleibt die Lokalisation des Rezidivs schwer einzuschätzen. Ein Lokalrezidiv ist häufiger bei Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall, bei einem Gleason-Score  $\leq 7$ , einem erstmals erhöht gemessenen PSA-Wert über 1 Jahr postoperativ und einer PSA-Verdoppelungszeit von über 10 Monaten. Fernmetastasen hingegen sind häufiger bei Patienten mit positiven Lymphknoten, Samenblasenbefall, einem Gleason-Score  $> 7$ , einem biochemischen Rezidiv weniger als 6 Monate postoperativ und einer PSA-Verdoppelungszeit von weniger als 6 Monaten (Eastham, Scardino, 2002). In einer Studie von Pound et al. begann der Anstieg des PSA-Wertes 4 bis 8 Jahre vor einem klinisch nachweisbaren Rezidiv. Sie berichteten, dass Patienten mit einem biochemischen Rezidiv innerhalb der ersten 2 Jahre das höchste Risiko tragen, Fernmetastasen zu entwickeln (Pound et al., 1999). Für die Therapie von Patienten mit positiven Rändern gibt es keine übereinstimmende Meinung. Die Optionen umfassen: Adjuvante Strahlentherapie, adjuvante Hormontherapie, kontrolliertes Zuwarten mit verzögerter Bestrahlungs- oder Hormontherapie bei Manifestation eines Progresses. Verschiedene Studien legen nahe, dass eine adjuvante Strahlentherapie die Tumorkontrolle verbessert, indem sie nicht mehr nachweisbare PSA-Werte, eine Reduktion des lokalen Progresses und ein verbessertes krankheitsfreies Überleben bewirkt (Wieder, Soloway, 1998). Obwohl jedoch eine Reduktion bei Lokalrezidiven nachgewiesen werden konnte, hat sich noch kein Überlebensvorteil herausgestellt (Watson et al., 1996).

Eine Salvage-Radiotherapie bietet sich bei Patienten mit einem stanzbioptisch nachgewiesenen Lokalrezidiv ohne Fernmetastasen an (Wieder, Soloway, 1998). Der Wert einer Salvage-Radiotherapie des Prostata-Bettes nach RP bei einem biochemischen Rezidiv

wird kontrovers diskutiert, und die Auswirkung auf das Überleben bleibt unbekannt. Kurzzeitige postoperative Nachbeobachtungen legten eine bessere Prognose für Patienten nahe, deren Bestrahlung bei postoperativen PSA-Werten unter 2 ng/ml eingeleitet wurde. Auch die Strahlendosis scheint eine wichtige Rolle zu spielen (Djavan et al., 2003).

In einer aktuellen Studie wurden als Faktoren, die optimale Resultate der Salvage-Radiotherapie ermöglichten, postoperative PSA-Werte unter 1 bis 2 ng/ml und eine PSA-Verdoppelungszeit von > 10 Monaten ermittelt. Auch die Nebenwirkungen der Therapie blieben gut verträglich (Belka, Ganswindt, 2006). Die Wichtigkeit der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit zeigten auch Patel et al. in einer Studie: Als einziger der untersuchten Parameter zeigte die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf die Salvage-Radiotherapie bei einem biochemischen Rezidiv nach RP an. Der Schnitttrandstatus nahm keinen signifikanten Einfluss auf das Ansprechen auf die Therapie (Patel et al., 2005). Pazona et al. ermittelten in ihrer Untersuchung, dass nicht nachweisbare PSA-Werte (hier 0,3 ng/ml) nach Salvage-Bestrahlung eher bei Patienten mit niedrigeren PSA-Werten vor der Salvage-Radiotherapie sowie ohne positive Lymphknoten oder eine Samenblasenbeteiligung zu erzielen waren. Ein Ansprechen auf die Therapie war unabhängig vom Schnitttrandstatus (Pazona et al., 2005).

Bei der Hormontherapie sind aktuell ein optimaler Therapiezeitpunkt und ein optimales Therapieverfahren nicht bekannt. Eine Hormonablation mag den Progress verzögern, das Überleben scheint sie aber nicht zu verbessern. Kontrolliertes Zuwarten bietet hingegen bei Patienten mit positiven Rändern Vorteile: Es gibt nicht immer einen Progress, so dass eine adjuvante Therapie möglicherweise eine Übertherapie mit unnötigen Risiken und Nebenwirkungen bedeuten würde (Wieder, Soloway, 1998).

#### **4.1.4 Lokal fortgeschrittene Tumoren**

Die operative Therapie der T3-Tumoren ist umstritten, da bei diesen eine inkomplette Resektion des Karzinoms und das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen wahrscheinlicher sind als bei Tumoren niedriger klinischer Stadien. Jedoch kann ein sorgfältig ausgewähltes Patientengut mit Karzinomen kleinen Volumens von einer Operation profitieren. Für einen Teil der Patienten mag eine alleinige Operation als Therapie ausreichen. Operativ gestaltet sich die Therapie von Patienten mit T3-Tumoren im Hinblick auf perioperative Komplikationen oder Inkontinenz nicht riskanter als bei T1- oder T2-Tumoren (Eastham, Scardino, 2002).

#### **4.1.5 Behandlungssicherheit: Frühe und späte Komplikationen**

##### **Frühe Komplikationen**

Die radikale retropubische Prostatektomie (RRP) ist ein Operationsverfahren, das nur mit einer geringen Morbidität und Mortalität einhergeht. Dabei ist die häufigste intraoperative Komplikation die Blutung, zumeist aus venösen Gefäßen. Weniger gängige Komplikationen sind Verletzungen benachbarter Strukturen wie des Nervus obturatorius, des Rektums oder der Ureteren (Walsh, 2002).

##### **Späte Komplikationen**

Von einer Anastomosenstriktur im Anschluss an eine RP wird bei 0,5 % bis 9 % der Patienten berichtet (Eastham, Scardino, 2002). Inkontinenz stellt eine weitere unangenehme Nebenwirkung der RP dar. Die Angaben, wie viele Patienten nach der Operation davon betroffen sind, schwanken in verschiedenen Studien zwischen 5 % und über 30 %, wobei aber jeweils auch die Definition der Inkontinenz variiert. Viele Zentren mit großer Erfahrung in diesem Operationsverfahren berichten hingegen über Raten von weniger als 10 % (Eastham, Scardino, 2002). Die Wiederherstellung der erektilen Funktion nach der RP hängt ab vom Alter des Patienten, der präoperativen erektilen Funktion und dem Ausmaß der Erhaltung der neurovaskulären Bündel (Eastham, Scardino, 2002).

#### **4.1.6 Adjuvante Therapie**

##### **4.1.6.1 Neoadjuvante Androgenablation**

Der Gedanke hinter der neoadjuvanten Androgenablation ist die Reduktion des pathologischen Stadiums und der tumorpositiven Schnittränder. In verschiedenen Studien konnten geringere Raten tumorpositiver Ränder, ein niedrigerer präoperativer PSA-Wert und ein kleineres Prostatavolumen nachgewiesen werden. Jedoch zeigten sich nach 3 Jahren keine Unterschiede im Hinblick auf einen eventuellen Progress bei behandelten und nicht behandelten Patienten. Es darf auch nicht übersehen werden, dass die neoadjuvante Androgenablation zu einer periprostatischen Fibrosierung führen kann. Zusätzlich kann eine Verkleinerung der Prostata dem Operateur das Tasten des Tumors und dessen komplette Resektion erschweren, so dass sie tumorpositive Schnittränder maskiert. Die neoadjuvante Androgenablation kann schließlich eine definitive Therapie verzögern und sollte nicht als Ersatz einer optimalen chirurgischen Therapie eingesetzt werden, da sie zu keinem Überlebensvorteil führt (Eastham, Scardino, 2002).



#### **4.1.6.2 Postoperative adjuvante Therapie**

##### **Patienten mit befallenen Lymphknoten**

In aktuellen Studien wird die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit einem Prostatakarzinom mit 2 % bis 7 % angegeben. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen hat starken prognostischen Aussagewert für einen möglichen Progress des Prostatakarzinoms. Wenn in der postoperativen histologisch-pathologischen Begutachtung Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden, bleibt die optimale Therapie dieser Patienten umstritten: Soll die hormonelle Therapie unverzüglich oder verzögert eingeleitet werden, wenn die PSA-Werte ansteigen oder bis ein klinisches Wiederauftreten des Prostatakarzinoms erfasst wird. Die Patienten sollen über die unterschiedlichen Möglichkeiten aufgeklärt und an der Entscheidung mitbeteiligt werden (Eastham, Scardino, 2002). Messing et al. hatten festgestellt, dass eine sofortige Antiandrogentherapie nach RP und pelviner Lymphadenektomie bei lymphknotenpositiven Patienten das Überleben verbessert und das Rezidivrisiko verringert (Messing et al., 1999). Auch bei Kröpfl et al. konnte in einer aktuellen Studie gezeigt werden, dass bei diesem Patientengut mit befallenen Lymphknoten eine adjuvante Hormontherapie ein exzellentes Gesamt- und progressionsfreies Überleben ermöglicht (Kröpfl et al., 2006).

##### **4.1.7 Therapie bei ansteigenden PSA-Werten**

Eine Definition eines Rezidivs des Prostatakarzinoms ist ein PSA-Wert  $\geq 0,4$  ng/ml oder ansteigende Werte, denn bei zahlreichen Patienten mit niedrigeren Werten ist kein weiterer Anstieg zu beobachten (Amling et al., 2001). Eine andere Definition beschreibt einen PSA-Wert von 0,2 ng/ml, denn 53 % der Patienten mit diesem Wert werden mit der Zeit ein Rezidiv entwickeln (Partin et al., 1993). Dabei ist zwischen einem anhaltend hohen PSA-Wert postoperativ und einem nachweisbaren, ansteigenden Wert zu differenzieren, nachdem dieser schon nicht nachweisbar gewesen ist. Ersteres spricht für eine bereits erfolgte Metastasierung zum Zeitpunkt der Operation oder einen Residualtumor, beispielsweise in Form tumorpositiver Absetzungsränder. Der zweite Punkt kann ein Lokalrezidiv und/oder den Progress zu einer metastasierenden Erkrankung anzeigen oder das Vorhandensein okkulturer Metastasen bereits beim Einleiten der initialen Therapie.

Ein steigender PSA-Wert kann anderen Zeichen eines Progresses Monate oder sogar Jahre vorangehen (Djavan et al., 2003). Dabei beginnen die Werte meist 4 bis 8 Jahre vor der klinischen Diagnose des Rezidivs (beispielsweise durch Knochenszintigraphie oder klinische Symptome) anzusteigen (Pound et al., 1997). Wie bei Patienten mit Lymph-

knotenmetastasen wird auch in diesen Fällen die Therapie kontrovers diskutiert, wobei es eine Rolle spielt, ob das Rezidiv lokal oder entfernt auftritt. Lokal tritt es häufiger auf bei Patienten mit histologisch unauffälligen Lymphknoten und Samenblasen, einem postoperativen Gleason-Score  $\leq 7$ , einem erstmals nachweisbaren PSA-Wert später als 1 Jahr nach der Operation und einer PSA-Verdoppelungszeit von über 10 Monaten. Ein entferntes Rezidiv ist hingegen häufiger bei Patienten mit Tumorbeteiligung der Samenblasen oder Lymphknotenmetastasen, einem postoperativen Gleason-Score  $> 7$ , einem biochemischen Versagen weniger als 6 Monate nach der Operation und einer PSA-Verdoppelungszeit von weniger als 6 Monaten (Eastham, Scardino, 2002). Pound et al. berichteten, dass Patienten mit einem PSA-Anstieg innerhalb der ersten 2 Jahre das höchste Risiko tragen, Fernmetastasen zu entwickeln (Pound et al., 1997).

Die Salvage-Radiotherapie ist bislang die einzige therapeutische Option, um bei Patienten mit vermutetem Lokalrezidiv ohne Fernmetastasen mit postoperativ ansteigenden PSA-Werten das Prostatakarzinom möglicherweise noch zu eliminieren (Eastham, Scardino, 2002). In einer Studie wurde gezeigt, dass die 5-Jahres-Rate für die Wahrscheinlichkeit eines biochemisch-progressfreien Überlebens bei 40 % liegt (Pazona et al., 2005).

Ein günstigeres Ansprechen auf die Salvage-Radiotherapie scheint gegeben zu sein bei niedrigem pathologischem Stadium, besserer Tumordifferenzierung, Beginn der Salvage-Radiotherapie, bevor die PSA-Werte 2 ng/ml überschreiten und bei Applikation einer Strahlendosis von über 64 Gy (Eastham, Scardino, 2002, Pazona et al., 2005, Belka, Ganswindt, 2006). Begünstigend wirken außerdem ein PSA-Anstieg später als 1 Jahr nach der RP, eine PSA-Verdoppelungszeit von mehr als 6 Monaten und einem unter der Radiotherapie zu beobachtenden Sinken der PSA-Werte (Bottke et al., 2004). Schild stellte in einer Untersuchung fest, dass eine frühe Salvage-Radiotherapie bei postoperativen PSA-Werten  $\leq 1,1$  ng/ml bei 40 % der Patienten Kosten und Nebenwirkungen einer adjuvanten Bestrahlung verhindern kann. Der Therapieerfolg war vergleichbar mit einer adjuvanten Strahlentherapie (Schild, 2001). Bei derart therapierten Patienten scheint ein Überleben ohne Rezidiv für einen langen Zeitraum möglich zu sein, eine generelle Verbesserung des Überlebens konnte jedoch noch nicht gezeigt werden (Eastham, Scardino, 2002). Bei Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren oder Samenblasenbefall ist die Prognose signifikant schlechter, wegen einer spärlichen Datenlage kann jedoch nicht der Ausschluss dieser Patienten von der Radiotherapie gerechtfertigt sein. Die Rate schwerer Nebenwirkungen der Strahlentherapie ist gering (Bottke et al., 2004).

Bei Patienten mit einem entfernten Rezidiv wird eher zu einer hormonellen Therapie als zur Bestrahlung geraten. Dabei kann diese unverzüglich beginnen oder aber erst, wenn ein symptomatisches Rezidiv nachweisbar ist (Eastham, Scardino, 2002).

#### **4.1.8 Salvage-Prostatektomie**

Eine RP nach definitiver Radiotherapie wird eingesetzt, um ein lokal rezidivierendes Prostatakarzinom zu eliminieren. Dabei sind jedoch postoperative Komplikationen häufiger, die der Patient akzeptieren sollte. Diese Therapieoption soll daher Patienten vorbehalten bleiben, die sich in einem guten gesundheitlichen Zustand befinden, eine entsprechende Lebenserwartung und keinerlei Hinweis auf Fernmetastasen haben. Darüber hinaus soll das Prostatakarzinom vor der definitiven Radiotherapie lokal begrenzt gewesen sein. Hinsichtlich der Ergebnisse für progressionsfreies Überleben ähneln die Ergebnisse denen der definitiven RP (Eastham, Scardino, 2002).

#### **4.2 Strahlentherapie**

Seit den 1980er Jahren haben 2 wichtige Entwicklungen in der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms stattgefunden: Zum einen die Linearbeschleuniger und konformen Techniken, die es erlauben, hohe Strahlendosen unter Schonung des umgebenden Gewebes in der Tiefe des Beckens zu applizieren. Zum anderen die bildgesteuerten Verfahren, die es ermöglichen, Quellen radioaktiver Strahlen direkt in der Prostata zu platzieren. Durch diese Neuerungen konnten Verbesserungen in der Tumorkontrolle und Lebensqualität erzielt werden (D'Amico et al., 2002).

Bei Patienten, die mit konformaler (der Form des bestrahlten Organs angepasster) Technik bestrahlt werden, können – im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung – auf sichere Weise höhere Dosen appliziert werden. Diese Patienten scheinen weniger Komplikationen zu erleiden und weisen verbesserte Raten für die 5-Jahre-progressfreie Zeit auf. So ist die konformale Therapie das Verfahren, an dem sich andere Techniken messen lassen müssen. Experimentell werden Strahlendosen über 75 Gy verabreicht mit ansprechenden Resultaten (D'Amico et al., 2002).

Als Weiterentwicklung ist die intensitätsmodulierte Strahlentherapie anzusehen. Hier kann das hochdosiert bestrahlte Volumen noch enger an das Zielvolumen angepasst werden. Im Vergleich zur konformen Strahlentherapie erlaubt sie in begrenztem Umfang Dosissteigerungen ohne Zunahme von Nebenwirkungen (Stuschke, 2004).

Eine weitere Therapiemöglichkeit ist mit der Brachytherapie die Implantation von radioaktiven Quellen in das Zielvolumen. Dabei werden unter MRT-Kontrolle die Nuklid-Quellen in der Prostata platziert. Ziel dieses Verfahrens ist es, eine homogene Strahlendosis an das Zielvolumen – die Prostata – abzugeben, während die sensiblen umgebenden Strukturen nur mit einer minimalen Dosis belastet werden. Die Brachytherapie kann als Verstärker vor oder nach einer externen Bestrahlung angewandt werden, wobei eine der-

artige Kombination eher bei Patienten mit höhergradigen Tumoren zum Einsatz kommt. Mit der externen Bestrahlung soll hier die Prostata und das umgebende periprostatische Gewebe erreicht werden (D'Amico et al., 2002). Neben dieser „low dose rate“-Brachytherapie mit Radionukliden wie Jod-124 oder Palladium-103 steht die „high dose rate“-Brachytherapie mit Iridium-192 zur Verfügung. Dieses Radionuklid hat eine stärker penetrierende Wirkung als die beiden anderen. Bei diesem Verfahren werden die Nadeln unter Ultraschall-Kontrolle in der Prostata platziert und die korrekte Lage computertomographisch überprüft. Erst nach Erstellen eines dosimetrischen Plans wird die Strahlung für einen genau festgelegten Zeitraum in Form der Iridium-192-Quellen appliziert. Auch diese Form der Brachytherapie kann vor oder nach einer externen Strahlentherapie angewandt werden (D'Amico et al., 2002). Für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom hatte sich die „high dose rate“-Brachytherapie mit konformaler Strahlentherapie in einer aktuellen Studie als alternative Behandlungsoption erwiesen (Deger et al., 2005).

Ein weiterer Therapiemodus sieht die Kombination einer Strahlentherapie mit einer Androgensuppression vor. So kann etwa eine durch eine kurzzeitige neoadjuvante Androgensuppression die Tumormasse für eine nachfolgende Strahlentherapie verkleinert werden. Oder eine längerfristige adjuvante Hormontherapie kann die systemische Erkrankung außerhalb des Bestrahlungsfeldes kontrollieren. Beide Verfahren haben klinische Relevanz bewiesen. Für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren hatte eine Kombination von Strahlen- und Hormontherapie gegenüber einer Strahlentherapie mit Standarddosis verbesserte Behandlungsergebnisse erzielen können (D'Amico et al., 2002). In kürzlich veröffentlichten Studien profitierten Hochrisiko-Patienten (Stadien T3/T4 oder vor der Therapie schnell ansteigender PSA-Wert) von einer Strahlentherapie mit einer adjuvanten Androgendeprivation hinsichtlich des Überlebens bzw. der biochemisch progressfreien Zeit (Zeladt et al., 2006, D'Amico et al., 2006).

Schließlich kann die Strahlentherapie auch palliativ zum Einsatz kommen. Bei Knochenmetastasen und daraus resultierenden Schmerzen kann sie bei den meisten Patienten sehr effektiv die Beschwerden lindern (D'Amico et al., 2002).

#### **4.3 Hormonelle Therapie**

Die meisten Prostatatumoren sind, zumindest im Anfangsstadium, hormonabhängig. Ein Ansprechen auf eine hormonelle Therapie ist jedoch zeitlich begrenzt. In der Vergangenheit war eine hormonelle Therapie für metastasierte und lokal fortgeschrittene Prostatakarzinome reserviert gewesen, so dass sie einen palliativen Ansatz verfolgte. Mittlerweile wird sie jedoch auch im Rahmen eines Progresses nach RP oder Strahlentherapie eingesetzt (Schröder, 2002).

Durch die pulsatile Abgabe des luteinisierenden Hormon-releasing Hormons (LHRH) im hypophysären Hinterlappen wird hier die Abgabe des luteinisierenden Hormons (LH) kontrolliert. LH fördert die Testosteron-Abgabe in den Leydig-Zellen der Hoden mit einem negativen Feedback auf den Hypothalamus und die Hypophyse. Bei gesunden Männern resultieren 90 % der zirkulierenden Androgene aus den Hoden, während der Rest aus den Nebennierenrinden stammt. Hier wird Cholesterol in Androstendion und Dihydroepiandrosteron umgewandelt (Mayer, Crawford, 1994). Die unterschiedlichen Formen der Hormontherapie zielen darauf ab, die körpereigene Androgenproduktion zu senken oder zu blockieren (Schröder, 2002).

### **Chirurgische Kastration**

Diese Therapieform gilt als Goldstandard einer hormonellen Therapie bei fortgeschrittenen Prostatakarzinomen. Ihre Vorteile sind eine vergleichsweise einfache Operation, ein rascher Effekt, keine Probleme bezüglich der Compliance und begrenzte Kosten (Schröder, 2002).

### **Medikamentöse Kastration**

Es existieren verschiedene Mechanismen, um das zirkulierende Testosteron auf Kastrationsniveau abzusenken: Östrogene wirken auf Hypothalamus-Ebene und senken hier die Produktion von LHRH und LH. Im Vergleich zu einer Kastration zeigten sie jedoch keinen Unterschied bezüglich der Zeit bis zu einem Progress oder Gesamtüberleben (Schröder, 2002). Sie werden wegen kardiovaskulärer Nebenwirkungen auch kaum noch eingesetzt (Djavan et al., 2003).

LHRH stimuliert die LH-Freisetzung, und synthetische LHRH-Agonisten führen nach einer Phase der Stimulation zu einer Unterdrückung der LH- und Testosteron-Produktion auf Kastrationsniveau (innerhalb von 3 bis 4 Wochen) (Schröder, 2002, Mayer, Crawford, 1994). Mittlerweile ist eine Depot-Gabe möglich, und LHRH-Agonisten sind Standard geworden in der Therapie des Prostatakarzinoms. Die Nebenwirkungen sind denen der chirurgischen Kastration vergleichbar: Hitzewallungen, vermehrtes Schwitzen, Verlust der Libido/Potenz. Initial oder kurz vor Einleitung der Therapie mit LHRH-Agonisten empfiehlt sich eine zusätzliche Gabe von Antiandrogenen, da es anfänglich zu einem Testosteronanstieg im Plasma kommt (Schröder, 2002).

### **Antiandrogene**

Antiandrogene wirken antagonistisch am Androgenrezeptor. Man unterscheidet steroidale Antiandrogene wie Cyproteronacetat, die auch den Plasma-Testosteron-Spiegel senken, und nicht-steroidale, „reine“ Antiandrogene wie Flutamid oder Bicalutamid, die den Andro-

genrezeptor blockieren. Unter Therapie mit steroidalen Antiandrogenen sind Osteoporose, Muskelschwund und Anämie seltener als nach einer Kastration oder LHRH-Agonisten-Therapie. Es ist noch nicht vollständig geklärt, ob eine Monotherapie mit steroidalen Antiandrogenen so effektiv ist wie eine Kastration oder LHRH-Agonisten-Gabe. Die Vorteile einer Monotherapie mit „reinen“ Antiandrogenen liegen in ihrem günstigeren Nebenwirkungsprofil gegenüber einer Kastration oder LHRH-Agonisten-Therapie (weniger Osteoporose, Spontanfrakturen, Muskelschwund, Anämie, Müdigkeit) und der Reversibilität der Nebenwirkungen bei Absetzen der Medikation (Schröder, 2002). Beide Typen der Antiandrogene werden in Kombination mit einer chirurgischen Kastration oder LHRH-Agonisten-Gabe zur maximalen Androgenblockade eingesetzt. Darunter versteht man die Gabe von Antiandrogenen und eine zusätzliche Hormonentzugstherapie. Diese wies Vorteile für das Überleben nur in wenigen Studien nach, während Vorteile für die Zeit bis zum Progress und der Prostatakarzinom-assoziierten Mortalität häufiger nachgewiesen werden konnten. Nachteil dieser Therapieform sind hohe Kosten (Schröder, 2002).

### **Zeitpunkt der hormonellen Therapie**

In den EORTC-Studien 30805 und 30843 erlitten etwa 50 % der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom einen Progress nach 18 bis 24 Monaten und verstarben nach 30 bis 36 Monaten. Für diese spezielle Patientengruppe ist die Frage nach einer frühen oder verzögerten Hormontherapie von geringer Relevanz. Für Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder lymphknotenpositiven Prostatakarzinomen scheint ein Überlebensvorteil bei früher Hormontherapie gegeben. Gesichert erscheint jedenfalls, dass eine frühe Hormontherapie einen Progress hinauszögert. Eine adjuvante Hormontherapie hat sich in Verbindung mit einer Strahlentherapie für dieses Patientengut als ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich der Zeit bis zum Progress sowie des krankheitsspezifischen und Gesamt-Überlebens gezeigt (Schröder, 2002).

Die Rolle einer Androgenablation im Rahmen eines gesicherten Lokalrezidivs nach RP ist noch unklar, ebenso wie der optimale Zeitpunkt einer adjuvanten Therapie, so dass es keine verbindlichen Therapieempfehlungen gibt (Mayer, Crawford, 1994). Bei Patienten mit einem Anstieg des PSA-Wertes postoperativ ist auch die Höhe des Wertes, zu dem eine Therapie eingeleitet werden soll, unklar. Außerdem müssen die Nebenwirkungen einer hormonellen Therapie bedacht werden, gerade bei Patienten ohne klinische Symptome mit nur einem PSA-Anstieg (Djavan et al., 2003). Wenn im Rahmen der hormonellen Therapie ein Progress auftritt, ist der Tumor in ein hormonrefraktäres Stadium eingetreten. Er kann nun nicht mehr hormonell kontrolliert werden, bis das Testosteron auf Kastrationsniveau abgesunken ist bzw. es erfolgt eine paradoxe Stimulation durch Antiandrogene. Im ersten Fall soll die bisherige Therapie durch eine Kastration ersetzt wer-

den, im zweiten Fall soll die Antiandrogentherapie abgebrochen werden (Schröder, 2002). Mayer und Crawford berichteten von einem Überleben von 6 bis 12 Monaten, wenn das hormonrefraktäre Stadium erreicht war. (Mayer, Crawford, 1994).

Eine weitere Therapiemöglichkeit ist die intermittierende Hormontherapie, üblicherweise eine maximale Androgenblockade. Deren Vorteile bestehen im Zurückgewinn von Libido und Potenz während der therapiefreien Phasen, Vermeiden von Nebenwirkungen durch eine langzeitige Medikamenteneinnahme sowie das Potenzial für ein längeres Überleben durch Verzögern der Progression zum hormonrefraktären Stadium (Schröder, 2002). Es existieren jedoch noch keine Studien, die eine suffiziente Sicherheit und Effizienz belegen (Djavan et al., 2003).

#### **4.4 Wait and watch-Strategie**

Manche Prostatakarzinome wachsen langsam und stellen daher nur ein geringes Risiko für die Gesundheit des Patienten dar. Meist handelt es sich um Tumoren der klinischen Stadien T1a, nur gelegentlich sind es kleine, fokale und gut differenzierte Tumoren der Stadien T1b bis T2. Die Wait and watch-Strategie stellt eine sinnvolle Therapieoption für derartige Patienten dar, insbesondere für jene mit einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren (Eastham, Scardino, 2002). In einer Studie von Bill-Axelson et al. wurde hingegen gezeigt, dass die RP bei frühen Prostatakarzinomen gegenüber der Wait and watch-Strategie eine Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität, Gesamt-Mortalität sowie ein niedrigeres Risiko für Metastasen bzw. ein lokales Rezidiv bewirkt. Dabei ist die absolute Reduktion eines Versterbens innerhalb von 10 Jahren zwar klein, aber die Reduktionen beim Risiko für das Entstehen von Metastasen und eines lokalen Progresses sind deutlich (Bill-Axelson et al., 2005).

Die Wait and watch-Strategie wird außerdem nach wie vor in der Herangehensweise an ein biochemisches Rezidiv angewandt. Manche Patienten werden dabei für einen kurzen Zeitraum beobachtet, bis sie sich zu einer lokalen oder systemischen Salvage-Therapie entscheiden. Andere Patienten hingegen werden für längere Zeit beobachtet, insbesondere ältere Patienten, solche mit schwerwiegenden Komorbiditäten oder mit voraussichtlich langsam wachsenden Prostatakarzinomen (Djavan et al., 2003).

#### **4.5 Chemotherapie bei hormonresistentem Prostatakarzinom**

Die Therapie des hormonrefraktären, metastasierten Prostatakarzinoms ist in erster Linie palliativ (Heidenreich et al., 2001, Tannock et al., 2004). Bei etwa 80 % der Patienten führt die primäre Androgenablation zu einer symptomatischen Verbesserung und einer Sen-

kung des PSA-Wertes, aber bei allen Patienten wird der Tumor schließlich ein hormonrefraktäres Stadium erreichen. Die Therapieoptionen umfassen dann symptomatische Ansätze mittels Analgesie, Bestrahlung von Stellen mit starken Knochenschmerzen, eine Therapie mit Isotopen wie Strontium-89 oder eine zytotoxische Chemotherapie. Bisphosphonate senken möglicherweise das Risiko für Komplikationen am Skelett, und Prednison oder Hydrocortison wirken palliativ bei manchen Patienten. Eine Chemotherapie kann die PSA-Werte bei Patienten mit hormonrefraktärem Karzinom senken und die Schmerzen bei manchen lindern, doch die Verträglichkeit dieser Therapie ist ein wichtiger Aspekt, gerade weil die meisten Patienten älter sind und Komorbiditäten aufweisen (Tannock et al., 2004). Die therapeutische Wirksamkeit muss in ausgewogenem Verhältnis zu den unerwünschten Nebenwirkungen der Therapie stehen. Als die effektivste zytotoxische Therapie wird im Moment eine Kombination aus Estramustinphosphat mit Taxanen und Etoposid angesehen. Mitoxantron hat vor allem in Kombination mit Hydrocortison einen eindrucksvollen palliativen Effekt auf betroffene Patienten. Orale Chemotherapie-Schemata mit einer Kombination aus Estramustinphosphat, Cyclophosphamid und Prednison scheinen eine weniger toxische Alternative darzustellen (Heidenreich et al., 2001). Tannock et al. zeigten ein signifikant verlängertes Überleben für Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die eine Therapie aus Docetaxel plus Prednison, gegenüber einer Kombination aus Mitoxantron und Prednison, erhielten (Tannock et al., 2004).



## **5. Patienten und Methoden der Untersuchung**

### **5.1 Datenerhebung und Patientenerfassung**

In der Urologischen Abteilung des Evangelischen Krankenhaus Huyssens-Stiftung (Kliniken Essen-Mitte) besteht seit 1993 eine Datenbank (Microsoft Access 2000), in der Patienten, die einer radikalen, retropubischen Prostatektomie (RRP) und pelvinen Lymphadenektomie (PLE) unterzogen wurden, erfasst werden. Alle Patienten hatten ein histologisch gesichertes Prostatakarzinom. In den Folgejahren ist diese Datenbank immer wieder überarbeitet und erweitert worden.

Im März 2004 wurde eine Abfrage in dieser Datenbank durchgeführt, um Patienten herauszufiltern, bei denen man nach der Operation in der pathologisch-histologischen Begutachtung positive Tumorabsetzungsränder (R1-Befunde) feststellte. Es wurden 241 solche Patienten für den Zeitraum vom 17. August 1993 bis 11. Juni 2003 erfasst, die einer standardisierten RRP und PLE unterzogen wurden. Diese 241 Patienten bildeten die Grundlage der Befragung. Von diesen Patienten erwiesen sich im Nachhinein vier als falsch klassifiziert: Jeweils zwei mit R0- oder R2-Befund, so dass letztendlich 237 R1-Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten.

Insgesamt waren in diesem Zeitraum 834 Patienten operiert worden, von denen 550 (66,51 %) keine tumorpositiven Absetzungsränder hatten. Demnach hatten 284 Patienten (33,49 %) tumorpositive Absetzungsränder. Die Differenz zwischen 241 in die Studie eingeschlossenen Patienten und 284 Patienten insgesamt mit tumorpositiven Rändern kam dadurch zustande, dass nach der Abfrage im März 2004 Korrekturen in der Datenbank durchgeführt wurden. Diese ergaben zusätzliche Patienten mit positiven Schnitträndern für den Zeitraum 17. August 1993 bis 11. Juni 2003, diese wurden aber nicht mehr in die Studie aufgenommen.

Zielsetzung dieser unizentrischen, teils prospektiven und teils retrospektiven Studie war es, den Einfluss von prä- und postoperativen Variablen auf den Progress der Erkrankung bei Patienten mit tumorpositiven Schnitträndern zu bestimmen. Als biochemischer Progress wurden postoperative PSA-Werte  $\geq 0,4$  ng/ml festgelegt. Es war für die Studie von Interesse, welche und wie viele der Patienten mit tumorpositiven Rändern überhaupt einen biochemischen Progress entwickelten, und wann nach der Operation sich der Progress biochemisch manifestierte.

In der Datenbank wurden prospektiv die demographischen Patientendaten, Informationen über präoperative Befunde und Histologie, über die Operation mit operativen und perioperativen Komplikationen inklusive Verlauf bis zur Entlassung und über das Ergebnis der postoperativen pathologisch-histologischen Begutachtung erfasst.

Für den retrospektiven Anteil der Studie wurde ein Fragebogen „Postoperative Kontrolle“ erstellt. Der Fragebogen (Abb. 5.4, S. 38) enthielt definierte Fragen zu den Parametern PSA-Wert und Behandlung bei Erhöhung des PSA-Wertes, Kontinenz, Potenz und möglicherweise aufgetretenen Anastomosenstrikturen. Darüber hinaus wurde erfasst, ob und woran der Patient möglicherweise verstorben ist. Für die Auswertung interessierten jedoch hauptsächlich die Verläufe der PSA-Werte, die Art der Therapie, wenn kein PSA-Anstieg erfolgte bzw. die Art der Therapie bei Anstieg des PSA-Wertes auf  $\geq 0,4$  ng/ml. Außerdem war für die Auswertung von Interesse, wie viele Patienten verstorben sind sowie die jeweiligen Todesursachen.

Die Informationen über die Patienten wurden in der Praxis des jeweiligen niedergelassenen Urologen anhand dieses Bogens durch uns dokumentiert. Die niedergelassenen Urologen mit nur geringen Patientenzuweisungen (bis 4 im Beobachtungszeitraum) füllten die Bögen selbst aus und schickten sie zurück. Der Zeitraum dieser Datenerhebung reichte vom 9. März 2004 bis zum 7. Juli 2004.

Von 237 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden verwertbare Fragebögen von 218 Patienten erhalten. Bei 15 Patienten ließ sich überhaupt keine Information erheben, bei 4 Patienten waren lediglich Informationen zum Sterbedatum oder zum Behandlungsstatus beim jeweiligen Urologen erhältlich. Für alle 237 in die Studie Eingeschlossenen wurde das Alter zum Zeitpunkt der Operation, der präoperative PSA-Wert und die Anzahl der Verstorbenen betrachtet. Für die 218 Patienten mit verwertbaren Fragebögen wurden die ersten zwei Parameter erneut berechnet. Für die 9 Verstorbenen aus dieser Gruppe wurden außerdem die Überlebenszeit (Monate von der Operation bis zum Tod) errechnet. Die oben beschriebenen 19 Patienten ohne verwertbare Fragebögen wurden aus der Beschreibung prä- und postoperativer Variablen und deren Analyse herausgenommen, so dass die Beschreibung und Analyse dieser Variablen für 218 Patienten durchgeführt wurde. Für die Analyse der postoperativen Therapie mussten weitere 2 Patienten ausgeschlossen werden, da von diesen nach der Operation jeweils nur ein PSA-Wert vorlag. Die Analyse der postoperativen Therapie wurde also anhand von 216 Patienten durchgeführt.

Wie im Ergebnisteil in den Tabellen 6.1 und 6.2 unter 6.1.1 ausführlich dargestellt, sind die Werteverteilungen für 237 und 218 Patienten identisch gewesen, d. h. durch die Wegnahme der 19 Patienten hat keine Selektion stattgefunden.

## 5.2 Erfassung der prä-, peri-, postoperativen und operativen Daten mittels elektronischer Datenverarbeitung

In der Datenbank zu Patienten mit RRP wurden anhand der Patientenakten die Informationen erfasst, die in den folgenden Abbildungen 5.1 und 5.2 zu sehen sind:

Abb. 5.1: Seite 1 des Fragebogens

Radikale Prostatektomie		
Name: _____ Vorname: _____ Hausarzt / Urologe: _____ Geburtsdatum: _____		
<b>Kliniken Essen-Mitte</b> Ev. Krankenhaus Huyssens-Stiftung gGmbH Klinik für Urologie, Kinderurologie und urologische Onkologie Chefarzt Prof. Dr. med. Kröpfl		
<b>Patientenaufgeber</b>		
<b>Vorerkrankungen</b>		
keine <input type="checkbox"/> Hypertonus <input type="checkbox"/> KHK <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Adipositas <input type="checkbox"/> COPD <input type="checkbox"/> Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> HPA <input type="checkbox"/> andere Vorerkrankungen: _____		
<b>Vorbehandlungen</b>		
Behandlungsdauer in Wochen bzw. Datum: _____ keine <input type="checkbox"/> Kastration <input type="checkbox"/> LHRH-Analoga <input type="checkbox"/> Fugeler <input type="checkbox"/> CTX <input type="checkbox"/> Estracyt <input type="checkbox"/> Radio <input type="checkbox"/> TUR-P <input type="checkbox"/> Casodex <input type="checkbox"/> Chemo <input type="checkbox"/> andere Vorbehandlung: _____		
<b>Aufnahme-, OP- und Entlassungsdatum</b>		
Aufnahme-Datum: _____ OP-Datum: _____ Entlassungs-Datum: _____ AHB <input type="checkbox"/> Aufnahme-Nr.: _____		
<b>Verdachtsdiagnosen</b>		
keine <input type="checkbox"/> BPH <input type="checkbox"/> Dysurie <input type="checkbox"/> Harnverhalt <input type="checkbox"/> Microhämaturie <input type="checkbox"/> Macrohämaturie <input type="checkbox"/> Stau <input type="checkbox"/> Knochenschmerzen <input type="checkbox"/> pathologische Frakturen <input type="checkbox"/> Vorsorge <input type="checkbox"/> digitale Unt. auffällig <input type="checkbox"/> PSA-Wert erhöht <input type="checkbox"/> prä OP PSA-Wert: _____		
<b>Diagnosesicherung</b>		
keine <input type="checkbox"/> Tur-P <input type="checkbox"/> transrektale Stanze <input type="checkbox"/> perineale Stanze <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> organüberschreitend <input type="checkbox"/> Becken LK <input type="checkbox"/> retroperitoneal LK <input type="checkbox"/> Lebermetastasen <input type="checkbox"/> Knochenszintigramm <input type="checkbox"/> Knochenszinti - Befund: positiv <input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/>		
<b>Prä OP Histologie</b>		
pT: _____ Grading: _____ Gleason Score: _____ + _____ = _____ Stanze: _____		
<b>OP - Verlauf</b>		
Grösse: _____ Eigenblut-Spende (Konserven): _____ Gewicht: _____ Eigenblut-Gabe (Konserven): _____ Aa: _____ Fremdblut - Gabe: _____ Hb prä OP: _____ Intensivbehandlung (Std.): _____ Hb post OP: _____ Cystogramm post OP (Tage): _____ Hb bei Entl.: _____ Paravasat <input type="checkbox"/>		
<b>Intra OP Komplikationen</b>		
Rektumverletzung <input type="checkbox"/> Harnleiterverletzung <input type="checkbox"/> Blutverlust > 1 Liter <input type="checkbox"/> andere intra op Kompl.: _____		
<b>Post OP Komplikationen</b>		
keine <input type="checkbox"/> TVT <input type="checkbox"/> Lungenembolie <input type="checkbox"/> Pneumonie <input type="checkbox"/> Harnwegsinfekt <input type="checkbox"/> Sepsis <input type="checkbox"/> Lymphozele <input type="checkbox"/> Wundheilungsstörung <input type="checkbox"/> Harnverhalt <input type="checkbox"/> Hämatombildung <input type="checkbox"/> Nachblutung <input type="checkbox"/> DK-Disllokation <input type="checkbox"/> Durchgangssyndrom <input type="checkbox"/> Herzinfarkt <input type="checkbox"/> andere Komplikationen: _____ Tod <input type="checkbox"/>		

Abb. 5.2: Seite 2 des Fragebogens

Operations - Bericht					
Operateur-Schlüssel: _____	Assistent 1-Schlüssel: _____	Assistent 2-Schlüssel: _____	OP Dauer (Min.): _____	Blutverlust (ml): _____	
Xenonlicht verwendet <input type="checkbox"/>	Lupe verwendet <input type="checkbox"/>	Makroskopisch suspekt <input type="checkbox"/>	Blasenhalstubularisiert <input type="checkbox"/>	Ultrascissorsgerät: _____	
<b>Absetzen d. Prostata</b> Schere <input type="checkbox"/> CTX Vicryl <input type="checkbox"/> Schere u. Skalpell <input type="checkbox"/> 3,0 Vicryl <input type="checkbox"/> Ultrascissors <input type="checkbox"/> 3,0 Monocryl <input type="checkbox"/> Elektrokauter <input type="checkbox"/> 4,0 Monocryl <input type="checkbox"/> Elektrokauter u. Schere <input type="checkbox"/> anderes: _____		<b>Umstechung d. Prostata</b> nicht durchgeführt <input type="checkbox"/> modifiziert <input type="checkbox"/> ausgedehnt <input type="checkbox"/>		<b>Lymphadenektomie</b> nicht durchgeführt <input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/>	
<b>Intra - OP Schnellschnitt</b> nicht durchgeführt <input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/>		<b>Mobilisation d. Nerven</b> nein <input type="checkbox"/> vor Durchtrennung Urethra <input type="checkbox"/> nach Durchtrennung Urethra <input type="checkbox"/>		<b>Nervenspannung</b> nein <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseits <input type="checkbox"/>	
<b>Neurals TX</b> nein <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseits <input type="checkbox"/>		<b>Anastomose</b> 2,0 Monocryl <input type="checkbox"/> 3,0 Monocryl <input type="checkbox"/> 4,0 Monocryl <input type="checkbox"/> 2,0 Vicryl <input type="checkbox"/>		<b>Endanmerkungen</b> NahZahl: _____ Position 12H: _____	
<b>Post - operative Histologie</b>					
Prostata Gewicht: _____ pT: _____ pN: _____ pM: _____ Grading: _____ R-Status: _____ Gleason Score: _____ + _____ = _____ PH Apex <input type="checkbox"/> PH links <input type="checkbox"/> PH rechts <input type="checkbox"/> PH ventral <input type="checkbox"/> PH dorsal <input type="checkbox"/> <b>Samenblasenbefall</b> positive Lymphknoten re (Anzahl): _____ oberflächlich <input type="checkbox"/> tief <input type="checkbox"/> positive Lymphknoten li (Anzahl): _____ Blasenhalstubularisiert <input type="checkbox"/>					
<b>Revisions OP</b>					
keine <input type="checkbox"/> Hämatomausträumung <input type="checkbox"/> Wundrevision <input type="checkbox"/> Gefäßrekonstruktion <input type="checkbox"/> CT gesteuerte Punktion <input type="checkbox"/> sonografisch gesteuerte Punktion <input type="checkbox"/> Anastomosenrevision nach West <input type="checkbox"/> andere: _____					
<b>Kontinenz - Status bei Entlassung</b>					
kontinent <input type="checkbox"/> Dranginkontinenz <input type="checkbox"/> Harnverhalt <input type="checkbox"/> Stressinkontinenz I <input type="checkbox"/> Stressinkontinenz II <input type="checkbox"/> Stressinkontinenz III <input type="checkbox"/> nicht beurteilbar <input type="checkbox"/> DK-Entl. (Tag post op): _____ Entlassung mit DK <input type="checkbox"/>					
<b>Operateur - Schlüssel</b>					
Weinknecht 1	Przygoda 6	Padeberg 10			
Schade-Busker 2	Löwen 7	Verwey 11			
Krause, C. 3	Cebic 8	Gast 99			
Kirschall 5	Kröpfl 9	AIP 47			

### **5.2.1 Präoperativer PSA-Wert**

Der präoperative PSA-Wert wurde für alle 237 und separat für 218 Patienten betrachtet. Nur diese 218 Patienten werden in 5 Klassen wie folgt eingeteilt:

0 – 2,5 ng/ml, > 2,5 – 4 ng/ml, > 4 – 10 ng/ml, > 10 – 20 ng/ml und > 20 ng/ml.

### **5.2.2 Vorbehandlung, neoadjuvante Therapie**

Erfasst wurde, ob die Patienten vor der Operation eine hormonelle Therapie erhielten. Dazu zählen Antiandrogene (Flutamid, Bicalutamid), LHRH-Analoga oder eine chirurgische Kastration. Auch eine neoadjuvante Therapie mit Estracyt wurde erfasst. Falls eine transurethrale Prostata-Resektion (TUR-P) durchgeführt wurde, wurde diese ebenfalls eingetragen. Sie wurde aber aus der Betrachtung des biochemischen Progresses herausgenommen, da sie in keinem Zusammenhang damit steht.

### **5.2.3 Klinisches Stadium und präoperative Histologie**

Die präoperative Beurteilung des Tumorstadiums erfolgte durch digital-rektale Untersuchung der Prostata und Samenblasen (ergibt klinisches Stadium cT). Darüber hinaus wurden transrektale Stanzbiopsien zur pathologisch-histologischen Tumorklassifikation durchgeführt. Hierbei erhielt man das Grading (G) und den präoperativen Gleason-Score, für den folgende Gruppen gebildet wurden: 2 – 4, 5 – 6, 7=3+4, 7=4+3, 8 – 10.

Die Stanzbiopsien wurden sowohl bei niedergelassenen Urologen als auch in unserer Abteilung durchgeführt. In einigen Fällen wurde der Tumor im Rahmen einer Begutachtung der bei einer TUR-P angefallenen Gewebeproben diagnostiziert. Die Klassifikation erfolgte nach der TNM-Klassifikation für das Adenokarzinom der Prostata von 1997 oder 2002 und wurde gegebenenfalls in die aktuelle Version von 2002 umklassifiziert (S. 18).

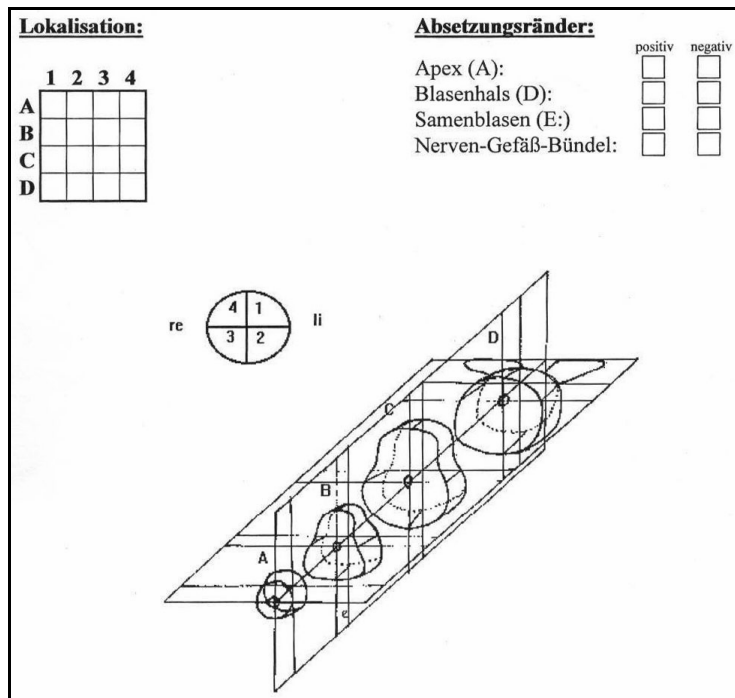
### **5.2.4 Pathologisches Stadium und postoperative Histologie**

Alle Operationspräparate wurden zur pathologisch-histologischen Untersuchung eingeschickt, diese wurde nach dem modifizierten Stanford-Protokoll durchgeführt (Stamey et al., 1988). Vor der Untersuchung wurde die Prostata gewogen. Die Gewichtsangaben (in Gramm) wurden in der histologisch-pathologischen Begutachtung dokumentiert.

Die Prostata wurde schematisch in 4 zirkuläre Segmente (= Quadranten) unterteilt. Das diente der Standardisierung der Untersuchung. Jeder der 4 Quadranten wurde in weitere 4 Teile zerlegt und jedes Viertel von der Peripherie zum Zentrum hin mit dem Mikrotom

geschnitten, so dass insgesamt pro Prostata 48 Präparate entstanden. Zusätzlich wurden die Ansatzstellen der Samenblasen und die Samenblasen selbst untersucht. Diese Untersuchungstechnik ermöglichte eine präzise Darstellung der Tumorränder. Die Abbildung 5.3 verdeutlicht die Untersuchungstechnik.

**Abb. 5.3: Schematische Darstellung der standardisierten pathologisch-histologischen Untersuchung des Prostata-Operationspräparates**



Die Klassifikation erfolgte nach der TNM-Klassifikation für Adenokarzinom der Prostata von 1997 oder 2002 und wurde gegebenenfalls in die aktuelle Version von 2002 umklassifiziert (S. 18). In der Datenbank wurden die folgenden postoperativen Parameter erfasst: Pathologisches Stadium (pT), Grading (G), Gleason-Score, Anzahl und Lokalisation tumorpositiver Ränder, Samenblasenbefall (kein, oberflächlich, tief), Lymphknotenstatus (N0, N1). Beim Gleason-Score wurden – analog zum präoperativen Gleason-Score – Gruppen gebildet: 2 – 4, 5 – 6, 7=3+4, 7=4+3, 8 – 10.

### 5.2.5 Stationärer Aufenthalt

Die Verweildauer der Patienten in unserer Abteilung wurde dokumentiert.

### 5.3 Erfassung der postoperativen Patientendaten aus den Fragebögen mittels elektronischer Datenverarbeitung

Die jeweiligen niedergelassenen Urologen wurden in ihren Praxen besucht und der Fragebogen anhand ihrer Aufzeichnungen ausgefüllt. Diejenigen mit geringen Patienten-zuweisungen (bis 4 im Beobachtungszeitraum) füllten die Bögen selbst aus und schickten sie zurück. In die oben genannte Datenbank wurde ein neues Formular integriert und für jeden Patienten ausgefüllt. Dieses Formular der postoperativen Kontrolle lässt sich in der folgenden Abbildung erkennen:

**Abb. 5.4: Formular postoperative Kontrolle**

**Postoperative Kontrolle**  
Fragebogen für die behandelnden Urologen

Name \_\_\_\_\_ ID \_\_\_\_\_  
Vorname \_\_\_\_\_  
Geboren \_\_\_\_\_ OP-Datum \_\_\_\_\_  
Behandelnder Arzt \_\_\_\_\_

**I. PSA**

No.	Datum	Wert
1.	_____	_____
2.	_____	_____
3.	_____	_____
4.	_____	_____
5.	_____	_____
6.	_____	_____
7.	_____	_____
8.	_____	_____
9.	_____	_____
10.	_____	_____

**II. Bei PSA Erhöhung erfolgte folgende Behandlung:**

11. ☐ Kontrolle  
12. ☐ Bestrahlung  
13. Wo? \_\_\_\_\_  
14. Gegengeschlechtliche Behandlung  
☐ LHRH  
☐ Orchiektomie  
15. Datum \_\_\_\_\_  
16. Antiandrogene Behandlung  
☐ Fagerel  
☐ Androcur  
☐ Casodex  
17. Datum \_\_\_\_\_

**III. Anastomosens STRICTUR**

18. ☐ Aufgetreten  
19. ☐ Behandelt  
20. ☐ Wiederholt aufgetreten  
21. Behandlung  
☐ Laser  
☐ TUR  
☐ Sicht Urethrotomie  
☐ Bougierung  
22. Datum \_\_\_\_\_

**IV. Kontinenz - Postoperative Erfassung**

Monate Post-OP	Datum	Stressinkontinenz	I	II	III	kontinent
23.	3	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24.	6	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25.	12	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

26. ☐ Es wurden Unterspritzungen durchgeführt.  
27. Wieviele? \_\_\_\_\_  
28. ☐ Der Patient erhielt einen künstlichen Sphinkter.  
V. Potenz  
29. Datum der Erfassung \_\_\_\_\_  
30. ☐ Patient potent  
31. ☐ ohne Hilfsmittel  
32. ☐ Eingeschränkte Potenz, ausreichend für GV  
33. Hilfsmittel  
☐ SKAT  
☐ Penisprothese  
☐ Vakuum-Pumpe  
☐ Cialis  
☐ Levitra  
☐ Viagra  
34. Erfolgreich? ☐  
35. Erwünscht? ☐  
36. Dosis Viagra ☐ 25 mg  
☐ 50 mg  
☐ 100 mg  
37. ☐ komplett impotent  
38. Weitere Komplikationen \_\_\_\_\_  
39. ☐ Patient ist nicht mehr in meiner Behandlung.  
40. ☐ Patient ist verstorben  
41. Datum \_\_\_\_\_

#### 5.3.1 Definition des Tumorprogresses

Bei einer PSA-Halbwertszeit von 3,2 Tagen soll postoperativ der PSA-Wert innerhalb von 3 bis 6 Wochen auf nicht nachweisbare Werte abfallen. Ein persistierend hoher oder steigender PSA-Wert nach der RRP ist verdächtig auf einen Tumorprogress. Eine PSA-Erhöhung ist in der vorliegenden Studie definiert als PSA-Wert  $\geq 0,4$  ng/ml, dieser Wert soll in Kontrollen bestätigt werden. Dieser Wert wurde für diese Arbeit als Schwellenwert für biochemischen Progress festgelegt. Wenn ein Wert  $\geq 0,4$  ng/ml bei einem Patienten gemessen wurde, waren die nächsten Messungen als Kontrolle definiert, sofern keine weitere Behandlung eingeleitet wurde.

### **5.3.2 Postoperativer PSA-Wert**

Auf dem Fragebogen wurden die ersten 10 PSA-Werte, die postoperativ bestimmt wurden, dokumentiert.

### **5.3.3 Postoperative Therapie**

Eine adjuvante Therapie beginnt definitionsgemäß innerhalb von 3 Monaten nach der Operation, unabhängig von einem PSA-Anstieg. Es kann sich um eine Strahlentherapie, eine Therapie mit Antiandrogenen (Cyproteronacetat, Flutamid, Bicalutamid), eine gegengeschlechtliche Therapie mit LHRH-Analoga oder um eine chirurgische Kastration handeln. Wo die Betrachtung der postoperativen Therapie es als sinnvoll erscheinen ließ, wurde der 3-Monatszeitraum bei einzelnen Patienten ausgedehnt, ohne dass sich der Status „adjuvant“ änderte.

## **5.4 Gruppeneinteilung des Patientengutes**

Aus den erhobenen Daten der postoperativen Kontroll-Bögen ließen sich die Patienten in verschiedene Untergruppen einteilen:

- Gruppe 1 bestand aus Patienten, die nach RRP keine adjuvante Therapie erhielten und keinen Progress entwickelten. Bei diesen Patienten wurden lediglich die PSA-Werte gemessen.
- Gruppe 2 bestand aus Patienten, die adjuvant eine Hormontherapie durch gegengeschlechtliche (LHRH-Analoga, chirurgische Kastration) oder antiandrogene Monotherapie (Cyproteronacetat, Flutamid, Bicalutamid) erhielten. Dazu gehörten auch die Patienten, die eine komplette Androgenblockade erhielten, d. h. dass sie LHRH-Analoga und zusätzlich dazu Cyproteronacetat, Flutamid oder Bicalutamid erhielten.
- Gruppe 3 wurde von den Patienten gebildet, die einer adjuvanten Strahlentherapie unterzogen wurden, gegebenenfalls in Kombination mit einer gegengeschlechtlichen (LHRH-Analoga, chirurgische Kastration) oder antiandrogenen Therapie (Cyproteronacetat, Flutamid, Bicalutamid).
- Gruppe 4 setzte sich zusammen aus Patienten, die nicht adjuvant behandelt wurden. Sie erhielten erst im Falle eines PSA-Anstieges  $\geq 0,4$  ng/ml, also im Falle eines biochemischen Progresses, eine Behandlung. Auch hier gehörten dazu die gegengeschlechtliche (LHRH-Analoga, chirurgische Kastration), antiandrogene Therapie (Cyproteronacetat, Flutamid, Bicalutamid) oder Strahlentherapie.

- Gruppe 5 bestand aus Patienten, die trotz eines PSA-Anstieges  $\geq 0,4$  ng/ml, also trotz eines biochemischen Progresses, keine Behandlung erhielten.
- Gruppe 6 setzte sich aus Patienten zusammen, die keinen Progress erlitten und außerhalb des 3-Monats-Zeitraumes eine Therapie erhielten. Auch hier gehörten dazu die gegengeschlechtliche oder antiandrogene Therapie oder Strahlentherapie.

Die Analyse der postoperativen Therapie erfolgte in folgender Gruppenaufteilung: Ohne adjuvante Therapie, adjuvante Hormontherapie und adjuvante Strahlentherapie.

Weil der Einfluss eines Lymphknoten- oder Samenblasenbefalls auf den biochemischen Progress sehr stark ist, wurden Patienten ohne Lymphknoten- oder Samenblasenbefall gesondert untersucht. Hier erfolgte die Analyse der postoperativen Therapie in dieser Gruppenaufteilung: Ohne adjuvante Therapie und – zusammengefasst wegen der kleinen Fallzahl – mit adjuvanter Therapie.

## **5.5 Verstorbene Patienten**

Von 237 Patienten sind insgesamt 12 verstorben. Für die 9 Verstorbenen aus der Gruppe der 218 beobachteten Patienten wurde die Überlebenszeit (Monate von der Operation bis zum Tod) errechnet. Für die noch lebenden Patienten mit verwertbaren Fragebögen galt: Als letztes Datum, zu dem der Patient noch lebend gesehen wurde, wurde das letzte PSA-Untersuchungsdatum genommen. Bei den 19 Patienten, zu denen kein Fragebogen erhoben werden konnte, galt: Ihnen wurde als Datum des letzten Kontaktes der 8. Dezember 2003 zugewiesen. An diesem Tag hatten sie, so das Ergebnis einer anderen Studie unserer Abteilung, noch gelebt.

## **5.6 Statistische Analyse**

Je nach Skalenniveau werden die Daten als Häufigkeiten dargestellt oder es werden Mittelwerte, Mediane und Perzentile berechnet. Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen werden entweder mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests oder, wo angebracht, Fisher's exaktem Test auf statistische Signifikanz untersucht. Bei stetigen Variablen wird der Mann-Whitney u-Test für unverbundene Stichproben angewandt. Überleben und progressionsfreies Überleben werden als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und Unterschiede zwischen den Gruppen mit dem Log-Rank-Test untersucht. Um multivariate Einflussgrößen zu identifizieren, wurde die Cox-Regression angewandt. Ein p-Wert von  $< 0.05$  wird als statistisch signifikant bezeichnet, jedoch werden alle p-Werte deskriptiv angegeben ohne Adjustierung für multiples Testen. Alle Auswertungen wurden mit dem Statistikpaket SAS Version 8.2 durchgeführt.



## 6. Ergebnisse

### 6.1 Präoperative Daten

#### 6.1.1 Krankheitsspezifische und demographische Daten

Wie bereits im Methodenteil beschrieben, wurden einzelne präoperative Parameter für alle 237 Patienten (Gruppe 1) und separat für 218 Patienten mit verwertbaren Fragebögen (Gruppe 2) berechnet. Wie man den Tabellen 6.1 und 6.2 entnehmen kann, sind die Werteverteilungen identisch, d. h. durch die Wegnahme der 19 Patienten ohne verwertbare Fragebögen hat keine Selektion stattgefunden. Die weiteren Analysen wurden anhand der 218 Patienten mit verwertbaren Fragebögen durchgeführt.

**Tabelle 6.1: Präoperatives Alter**

	Alter (Jahre)		
	Minimum	Median	Maximum
Gruppe 1 = 237 Patienten	42,00	65,00	78,00
Gruppe 2 = 218 Patienten	48,00	65,00	78,00

**Tabelle 6.2: Präoperativer PSA-Wert**

	PSA präoperativ (ng/ml)		
	Minimum	Median	Maximum
Gruppe 1 = 237 Patienten	0,29	11,30	254,00
Gruppe 2 = 218 Patienten	1,30	11,25	254,00

#### 6.1.2 Klassifikation des präoperativen PSA-Wertes

Der größte Anteil der Patienten (43,1 %) wies einen PSA-Wert > 4 bis 10 ng/ml auf. Über 50 % hatten präoperativ einen PSA-Wert > 10 ng/ml. Die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Klassen lässt sich der folgenden Tabelle 6.3 entnehmen:

**Tabelle 6.3: Verteilung der Patienten auf die PSA-Klassen**

PSA-Klasse	n	%
0 – 2,5 ng/ml	3	1,38
> 2,5 – 4 ng/ml	1	0,46
> 4 – 10 ng/ml	94	43,12
> 10 – 20 ng/ml	70	32,11
> 20 ng/ml	50	22,94
<b>Gesamt:</b>	<b>218</b>	<b>100</b>

### 6.1.3 Vorbehandlung, neoadjuvante Therapie

Mit 87,6 % hatte der überwiegende Teil der Patienten keine Vorbehandlung erhalten. Bei 7 von 218 Patienten war eine TUR-P durchgeführt worden. Da sie in keinem Zusammenhang zu einem möglichen Progress steht, wurde sie als „keine Vorbehandlung“ gewertet.

**Tabelle 6.4: Vorbehandlung und neoadjuvante Therapie**

Vorbehandlung	n	%
Keine (inklusive TUR-P)	191	87,60
Chirurgische Kastration	1	0,46
LHRH-Analoga	8	3,67
Flutamid	9	4,13
LHRH-Analoga + Flutamid	5	2,30
Bicalutamid	0	0
Estracyt	3	1,78
Andere	1	0,46
<b>Gesamt:</b>	<b>218</b>	<b>100</b>

Zwischen einer Vorbehandlung und einem Samenblasenbefall bzw. einem tumorpositiven Absetzungsrand an den Samenblasen hatte sich ein signifikanter Zusammenhang gezeigt ( $p = 0,02$  bzw.  $p = 0,01$ ).

### 6.1.4 Klinisches Stadium

Ein klinisches Stadium cT1 hatten 28,4 %, Stadium cT2 55,1 % und cT3 16,5 % der Patienten. Die Mehrheit wies also präoperativ einen T2-Tumor auf. Die genaue Verteilung auf die einzelnen Stadien erkennt man in der folgenden Tabelle 6.5:

**Tabelle 6.5: Klinisches Stadium**

Klinisches Stadium (cT)	n	%
cT1a	0	0
cT1b	2	0,92
cT1c	60	27,52
cT2a	30	13,76
cT2b	49	22,48
cT2c	41	18,81
cT3	36	16,52
<b>Gesamt:</b>	<b>218</b>	<b>100</b>

### 6.1.5 Präoperativer Gleason-Score

Der überwiegende Anteil der Patienten (45,4 %) wies präoperativ einen Gleason-Score von 5 – 6 auf. Bei Zusammenfassung beider 7er-Gruppen hatten 19,9 % der Patienten einen Gleason-Score von 7. Bei 2 Patienten lagen keine Angaben zum präoperativen Gleason-Score vor.

**Tabelle 6.6: Präoperativer Gleason-Score**

Gleason-Score	n	%
2 – 4	52	24,07
5 – 6	98	45,37
7=3+4	41	18,98
7=4+3	2	0,93
8 – 10	23	10,65
<b>Gesamt:</b>	<b>216</b>	<b>100</b>

## 6.2 Postoperative Daten

### 6.2.1 PSA-Beobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit bezogen auf den Zeitpunkt der Operation bis zum letzten PSA-Untersuchungsdatum betrug im Schnitt 28 Monate, sie reichte für die 218 Patienten von 1 bis 117 Monaten, Median 26 Monate.

## 6.2.2 Verstorbene Patienten und Überlebenszeit

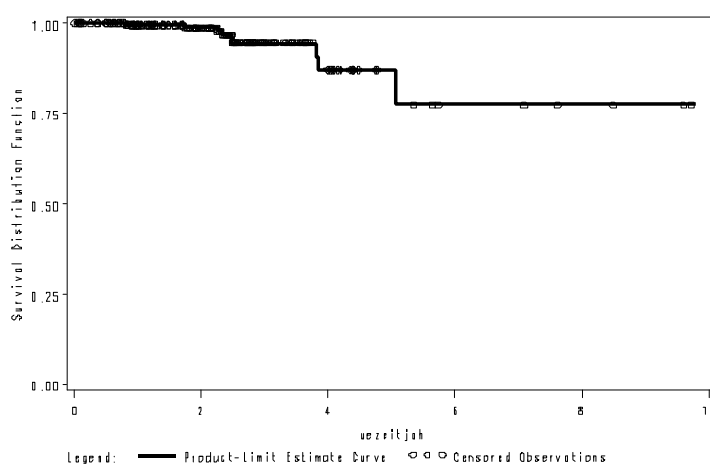
Von 237 Patienten sind 12 verstorben. Dabei sind 9 verstorbene Patienten aus der Gruppe der 218 Patienten mit verwertbaren Fragebögen. Die übrigen 3 Verstorbenen stammen aus der Gruppe ohne verwertbare Fragebögen. Die Überlebenszeit der 9 Verstorbenen (Monate von der Operation bis zum Tod) reichte von 9 bis 60 Monate, der Median beträgt 29 Monate. Für alle 9 Verstorbenen sind die Todesursachen bekannt: Am Prostatakarzinom sind 5 verstorben, 2 Patienten an anderen Karzinomen, 2 an kardiovaskulären Ereignissen. Einen biochemischen Progress hatten 7 Patienten entwickelt. Eine genaue Aufstellung zeigt Tabelle 6.7:

**Tabelle 6.7: Todesursachen**

Todesursache	n	%	Biochem. Progress (n)	%
Prostatakarzinom	5	55,56	5	71,42
Pneumothorax, Lungen- embolie, Herzinfarkt	1	11,11	0	0
Herz-Kreislauf-Versagen	1	11,11	0	0
Pankreaskopf-Karzinom	1	11,11	1	14,29
Hypophysentumor	1	11,11	1	14,29
<b>Gesamt:</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>7</b>	<b>100</b>

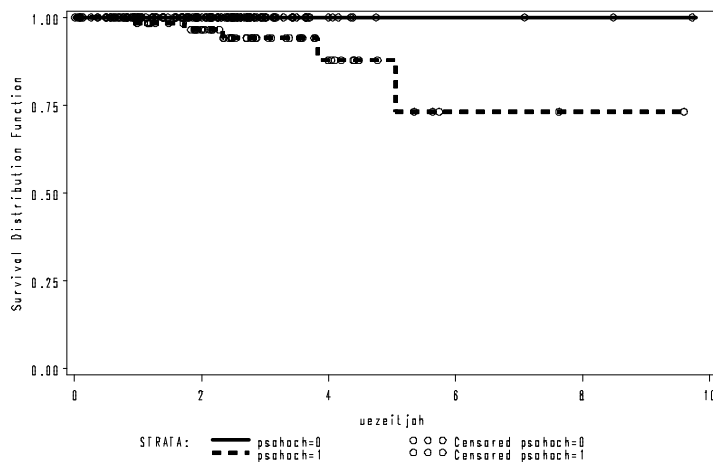
Bei den 3 Verstorbenen aus der Patientengruppe ohne verwertbare Fragebögen ließ sich die Todesursache bei 2 Patienten nicht ermitteln, 1 Patient verstarb infolge einer Lungenembolie. Das 5-Jahres-Überleben der 218 Patienten mit verwertbaren Fragebögen betrug 87%. Grafik 6.1 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurve:

**Grafik 6.1: Überlebenszeit der 218 Patienten (in Jahren)**



Tumorbedingt sind von den 9 Toten nur 5 Patienten verstorben. In der folgenden Überlebenszeitanalyse werden diese 5 Patienten betrachtet: Das tumorbedingte 5-Jahres-Überleben betrug für Patienten mit Progress 88 %. Ohne Progress betrug es 100 %, es ist also keiner tumorbedingt verstorben. Der Unterschied beim tumorbedingten Überleben für Patienten mit und ohne Progress war im Log-Rank-Test mit  $p = 0,01$  signifikant. Grafik 6.2 zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier:

**Grafik 6.2: Tumorbedingtes Überleben für Patienten mit/ohne Progress (in Jahren)**



### 6.2.3 Pathologisches Stadium

Das pathologische Stadium pT2 wiesen 17,9 % der Patienten auf, pT3 62,4 % und pT4 19,7 %. Bei einem pathologischen Stadium pT2 wies kein Patient positive Lymphknoten auf. Im Stadium pT3b hingegen hatten mit 25 von 61 etwa 40 % der Patienten einen Lymphknotenbefall. Die genaue Verteilung lässt sich Tabelle 6.8 entnehmen:

**Tabelle 6.8: Pathologisches Stadium und Lymphknotenbefall**

Pathologisches Stadium (pT)	n	%	Lymphknoten-status N1 (n)	%
pT2a	2	0,92	0	0
pT2b	21	9,63	0	0
pT2c	16	7,34	0	0
pT3a	75	34,40	6	8,00
pT3b	61	27,98	25	40,98
pT4	43	19,72	15	34,88
<b>Gesamt:</b>	<b>218</b>	<b>100</b>	<b>46</b>	

#### 6.2.4 Lymphknotenstatus

Über 20 % der Patienten hatten in der Begutachtung des Operationspräparates positive Lymphknoten.

**Tabelle 6.9: Lymphknotenstatus**

Lymphknotenstatus	n	%
N0	172	78,90
N1	46	21,10
Gesamt:	218	100

#### 6.2.5 Samenblasenbefall

Über ein Drittel der Patienten (83 Patienten, entspricht 38,1 %) wies im Operationspräparat einen Samenblasenbefall auf. Die genaue Betrachtung mit tiefem bzw. oberflächlichem Befall zeigt Tabelle 6.10:

**Tabelle 6.10: Samenblasenbefall**

Samenblasenbefall	n	%
Kein	135	61,93
Oberflächlich	32	14,68
Tief	51	23,39
Gesamt:	218	100

#### 6.2.6 Postoperativer Gleason-Score

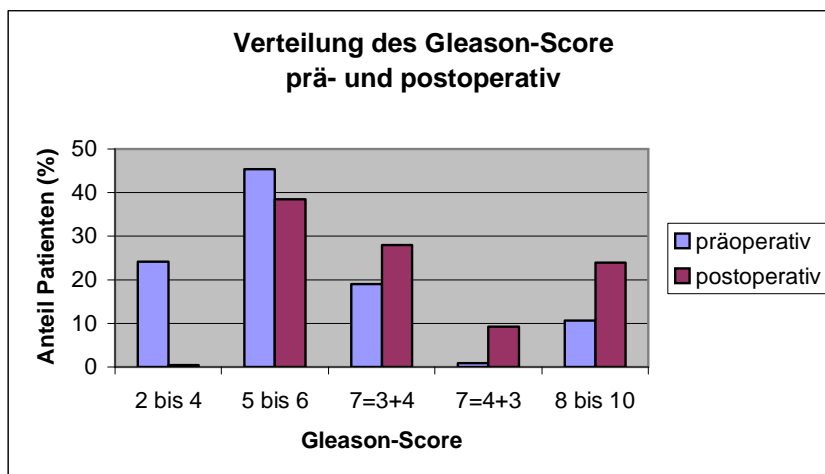
Der überwiegende Anteil der Patienten (38,5 %) wies postoperativ – ebenso wie präoperativ – einen Gleason-Score von 5 – 6 auf. Bei Zusammenfassung der beiden 7er-Gruppen wiesen 37,2 % der Patienten einen Gleason-Score von 7 auf (zum Vergleich: präoperativ 19,9 %). Es imponierte eine Häufigkeit von 23,9 % beim postoperativen Gleason-Score von 8 – 10 gegenüber einem präoperativen Anteil von 10,7 %. Die Aufteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen zeigt Tabelle 6.11:

**Tabelle 6.11: Postoperativer Gleason-Score**

Gleason-Score	n	%
2 – 4	1	0,46
5 – 6	84	38,53
7=3+4	61	27,98
7=4+3	20	9,17
8 – 10	52	23,85
Gesamt:	218	100

Um die Verteilung auf die einzelnen Gruppen des prä- und postoperativen Gleason-Scores besser nachvollziehen zu können, dient die folgende Grafik 6.3:

**Grafik 6.3: Vergleich Gleason-Score prä- und postoperativ**



### 6.2.7 Anzahl und Lokalisation tumorpositiver Ränder

Etwas weniger als die Hälfte der Patienten (47,7 %) hatte lediglich 1 tumorpositiven Rand, während demnach über die Hälfte (52,3 %) 2 und mehr tumorpositive Ränder aufwies, 2 Patienten hatten einen Befall aller 6 Lokalisationen. Die genaue Verteilung zeigt Tabelle 6.12:

**Tabelle 6.12: Anzahl positiver Schnittträger**

Positive Schnitt- ränder (Anzahl)	n	%
1	104	47,71
2	61	27,98
3	32	14,68
4	14	6,42
5	5	2,29
6	2	0,92
<b>Gesamt:</b>	218	100

In der folgenden Tabelle 6.13 kann man erkennen, auf welche Lokalisation sich die tumorpositiven Ränder bei den 104 Patienten mit einem solitären positiven Rand verteilten. Ein Befall des Apex war mit 69,2 % die weitaus häufigste Lokalisation. Ein positiver Absetzungsrand ventral, dorsal oder an den Samenblasen war seltener.

**Tabelle 6.13: Lokalisation des solitären positiven Schnittrandes**

Positiver Schnitt- rand (Lokalisation)	n	%
Apex	72	69,23
Blasenhals	11	10,58
Lateral	15	14,42
Ventral	1	0,96
Dorsal	2	1,92
Samenblasen	3	2,88
<b>Gesamt:</b>	104	100

Die übrigen 114 Patienten wiesen unterschiedliche Kombinationen der verschiedenen Lokalisationen auf. Die häufigsten Kombinationen waren Apex + lateral (5,96 %) sowie Lateral + dorsal, Apex + lateral + dorsal und Apex + Blasenhal mit jeweils 4,59 %.

Die Häufigkeit eines positiven Absetzungsrandes am Apex, Blasenhal, lateral, ventral, dorsal oder an den Samenblasen lässt sich der folgenden Tabelle 6.14 entnehmen. Dort wird präsentiert, wie häufig eine Lokalisation positiv war, auch in Kombination mit anderen positiven Lokalisationen. (Im Gegensatz dazu zeigt Tabelle 6.13 nur einzelne tumorpositive Ränder.) Auch bei dieser Betrachtung zeigt sich, dass der Apex die häufigste Lokalisation für einen tumorpositiven Rand darstellte.



**Tabelle 6.14: Häufigkeit des Befalls der jeweiligen Lokalisation des positiven Schnittrandes**

Positiver Schnitt- rand (Häufigkeit)	n	%
Apex	151	69,27
Blasenhals	60	27,52
Lateral	98	44,95
Ventral	29	13,30
Dorsal	43	19,72
Samenblasen	34	15,60

## 6.3 Biochemischer Progress

### 6.3.1 Einfluss prä- und postoperativer Variablen

Von 218 Patienten entwickelten 153 keinen biochemischen Progress nach der Operation, 65 wiesen einen PSA-Wert  $\geq 0,4$  ng/ml und damit einen biochemischen Progress auf (29,8 %). Für das schnittrandnegative Patientenkollektiv (n = 550) des Beobachtungszeitraums lag die Progress-Rate nicht vor, so dass diese hier nicht präsentiert werden kann.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation zeigte in der univariaten Analyse (Mann-Whitney u-Test) mit  $p = 0,3$  keinen signifikanten Einfluss auf den Progress der Erkrankung. In den folgenden Tabellen wird der univariate Einfluss verschiedener Parameter auf die Entwicklung eines biochemischen Progresses untersucht:

**Tabelle 6.15: Einfluss präoperativer Variablen auf den biochemischen Progress**

Präoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
<b>Vorbehandlung</b>						<b>0,04</b>
Nein	52	27,23	139	72,77	191	
Ja	13	48,15	14	51,85	27	
<b>Klinisches Stadium (cT)</b>						<b>0,03</b>
cT1	11	17,74	51	82,26	62	
cT2	39	32,50	81	67,50	120	
cT3	15	41,66	21	58,33	36	

Präoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
<b>Prä-OP PSA-Wert (ng/ml)</b>						<b>0,02</b>
<b>0 – 10</b>	24	24,49	74	75,51	98	
<b>&gt; 10 – 20</b>	18	25,71	52	74,29	70	
<b>&gt; 20</b>	23	46,00	27	54,00	50	
<b>Prä-OP Gleason-Score</b>						0,2
<b>2 – 6</b>	40	26,67	110	73,33	150	
<b>7 – 10</b>	24	36,36	42	63,63	66	
<b>Unbekannt</b>	1	50,00	1	50,00	2	

Von den untersuchten präoperativen Variablen bei allen 218 Patienten war lediglich der präoperative Gleason-Score ohne signifikanten Einfluss auf den Progress.

Bei Patienten ohne Vorbehandlung bekam über ein Viertel der Patienten (27,2 %) einen Progress, bei denen mit Vorbehandlung war fast die Hälfte (48,2 %) betroffen.

Beim klinischem Stadium nahm der Anteil der Patienten mit Progress mit steigendem Stadium zu: Bei cT1 erlitten 17,7 % einen Progress, bei cT3 waren schon 41,7 % betroffen.

In der präoperativen PSA-Klasse 0 – 10 ng/ml und in der Klasse > 10 – 20 ng/ml bekam etwa ein Viertel der Patienten einen Progress, der Anteil stieg bei den Patienten mit einem PSA-Wert > 20 ng/ml auf 46 %.

Bei einem präoperativen Gleason-Score von 2 – 6 blieben fast drei Viertel der Patienten (73,3 %) ohne Progress, bei einem Score von 7 – 10 sank dieser Anteil auf 63,6 %.

Die Tabelle 6.16 zeigt den Einfluss postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress:

**Tabelle 6.16: Einfluss postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress**

Postoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
<b>Pathologisches Stadium (pT)</b>						<b>&lt; 0,0001</b>
<b>pT2</b>	2	5,13	37	94,87	39	
<b>pT3a</b>	16	21,33	59	78,67	75	
<b>pT3b</b>	33	54,10	28	45,90	61	
<b>pT4</b>	14	32,56	29	67,44	43	

Postoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
<b>Post-OP Gleason-Score</b>						<b>0,03</b>
<b>2 – 6</b>	18	21,18	67	78,82	85	
<b>7 – 10</b>	47	35,34	86	64,66	133	
<b>Lymphknotenstatus</b>						<b>0,002</b>
<b>N0</b>	42	24,42	130	75,58	172	
<b>N1</b>	23	50,00	23	50,00	46	
<b>Samenblasenbefall</b>						<b>&lt; 0,001</b>
<b>Nein</b>	21	15,56	114	84,44	135	
<b>Ja</b>	44	53,01	39	46,99	83	
<b>Positive Schnitt- ränder: Anzahl</b>						<b>0,02</b>
<b>1</b>	23	22,12	81	77,88	104	
<b>≥ 2</b>	42	36,84	72	63,16	114	
<b>Positive Schnitt- ränder: Nicht solitär</b>						
<b>Apex</b>	45	29,80	106	70,20	151	1,0000
<b>Blasenhals</b>	21	35,00	39	65,00	60	0,32
<b>Ventral</b>	11	37,93	18	62,07	29	0,38
<b>Dorsal</b>	17	39,53	26	60,47	43	0,14
<b>Lateral</b>	38	38,78	60	61,22	98	<b>0,01</b>
<b>Samenblasen</b>	21	61,76	13	38,24	34	<b>&lt; 0,001</b>

In der folgenden Tabelle 6.17 werden die 104 Patienten miteinander verglichen, die nur einen solitären tumorpositiven Absetzungsrand haben:

**Tabelle 6.17: Einfluss der Lokalisation des solitären positiven Schnittrandes auf den biochemischen Progress**

Postoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
<b>Positive Schnitt- ränder: Solitär</b>						
<b>Apex</b>	12	16,67	60	83,33	72	0,07
<b>Blasenhals</b>	2	18,18	9	81,82	11	1,00
<b>Ventral</b>	0	0	1	100	1	

Postoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
<b>Positive Schnitt-ränder: Solitär</b>						
<b>Dorsal</b>	0	0	2	100	2	
<b>Lateral</b>	7	46,67	8	53,33	15	<b>0,02</b>
<b>Samenblasen</b>	2	66,67	1	33,33	3	0,12

Bei den 218 Patienten zeigten sich als postoperative Variablen, die einen signifikanten Einfluss auf den Progress nahmen, pathologisches Stadium, postoperativer Gleason-Score, Lymphknotenstatus, Samenblasenbefall, Anzahl positiver Schnitttränder, Lokalisation des positiven Randes lateral oder an den Samenblasen sowie solitär lateral.

Von den Patienten im pathologischen Stadium pT2 bekamen fast alle keinen Progress (94,9 %). Am höchsten war der Anteil der Patienten mit Progress im Stadium pT3b mit 54,1 %. Im Stadium pT4 blieben über zwei Drittel (67,4 %) ohne Progress.

Beim postoperativen Gleason-Score nahm der Anteil der Patienten mit Progress mit steigendem Score zu: Bei 2 – 6 erlitten über drei Viertel (78,8 %) keinen Progress, bei einem Score von 7 – 10 sank der Anteil auf 64,7 %.

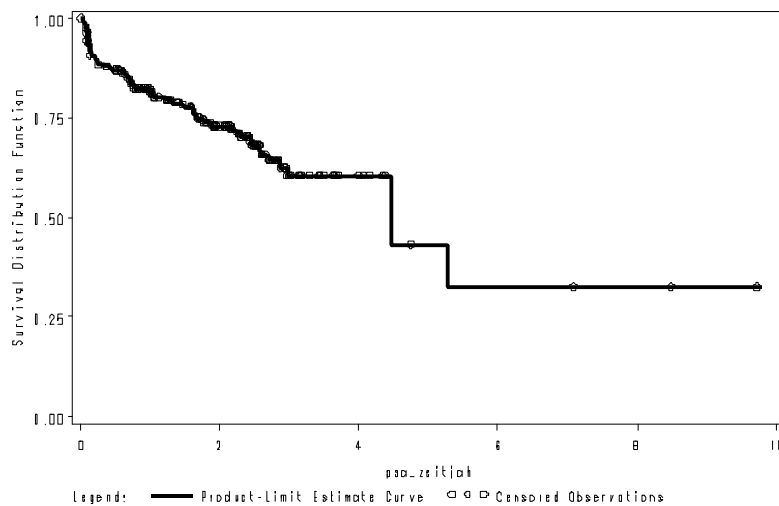
Sehr deutlich war die Verteilung beim Lymphknotenstatus: Ohne Lymphknotenbefall blieben drei Viertel (75,6 %) der Patienten progressfrei, mit Befall bekam die Hälfte einen Progress. Bei Samenblasenbefall erlitten 53 % der Patienten einen Progress.

Bei nur 1 positiven Schnitttrand blieb die Mehrheit progressfrei (77,9 %), bei  $\geq 2$  befallenen Rändern waren es immer noch 63,2 % ohne Progress. Bei den nicht solitären positiven Schnittträndern blieb die Mehrheit der Patienten ohne Progress (Ausnahme: Positiver Schnitttrand an den Samenblasen). Ein solitärer positiver Absetzungsrand am Apex führte nur bei 16,7 % der Patienten zu einem Progress.

### 6.3.2 5-Jahres-Rate für biochemisch-progressfreie Zeit, Zeit bis zum Progress

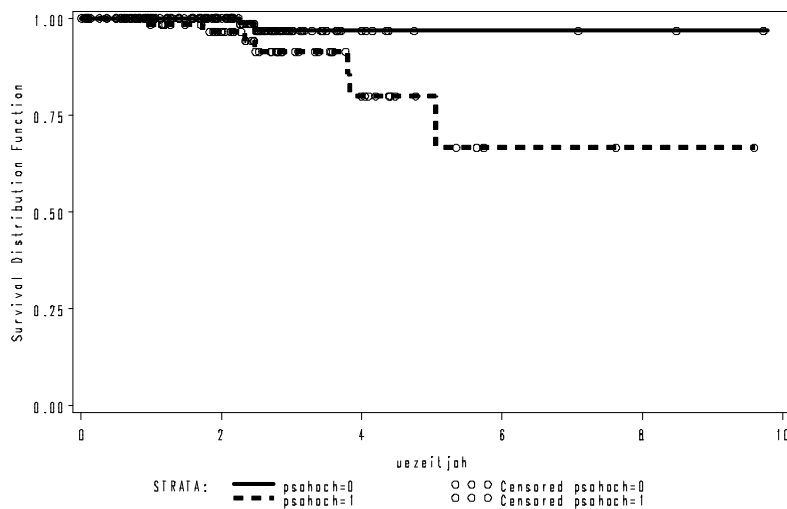
Die 5-Jahres-Rate für die biochemisch-progressfreie Zeit war für die 218 Patienten 43 %. Grafik 6.4 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve:

**Grafik 6.4: Zeit bis zum biochemischen Progress (in Jahren)**



Die 5-Jahres-Überlebensrate für die Patienten mit Progress betrug 80 %, für die Patienten ohne Progress lag sie bei 97 % (siehe Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Grafik 6.5).

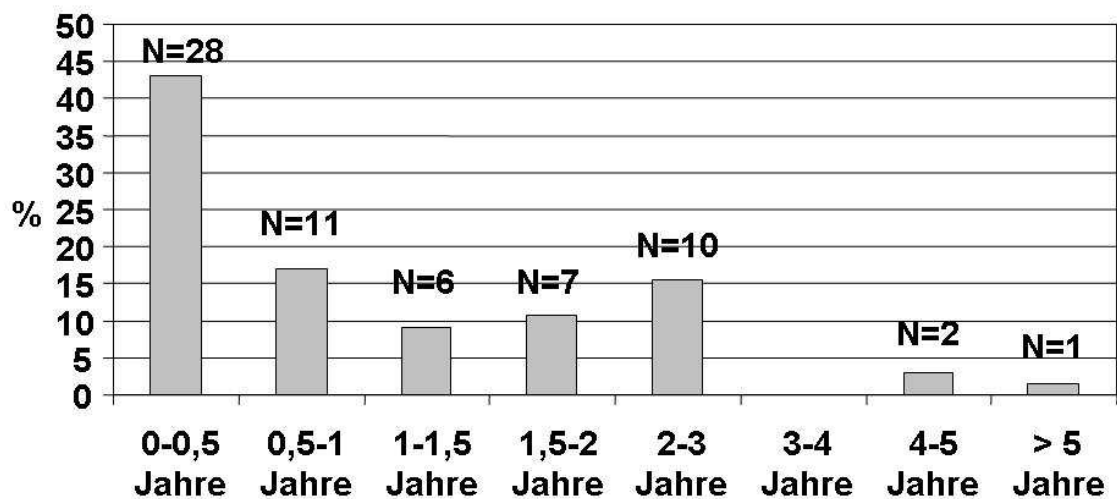
**Grafik 6.5: Überlebenskurven der Patienten mit und ohne Progress (in Jahren)**



Der Unterschied beim Überleben zwischen den Patienten mit und ohne Progress war im Log-Rank-Test signifikant ( $p < 0,05$ ).

Der biochemische Progress manifestierte sich im Schnitt nach 1,1 Jahren postoperativ. Das Minimum betrug 0,02 Jahre, das Maximum 5,28 Jahre postoperativ. Der Median lag bei 0,7 Jahren. Grafik 6.6 zeigt, dass sich der biochemische Progress bei 60 % der Patienten innerhalb des ersten Jahres nach der Operation manifestierte.

**Grafik 6.6: Zeit bis zum biochemischen Progress (in Jahren) für alle Patienten**



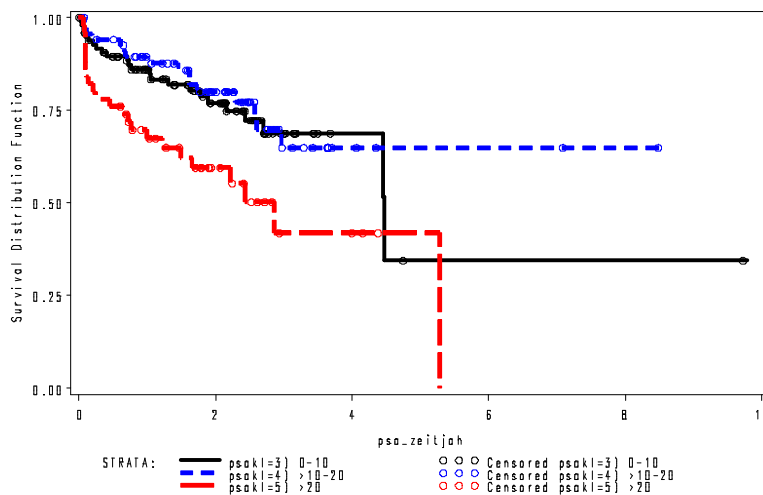
Bei Betrachtung der einzelnen PSA-Klassen (präoperativer PSA-Wert) ergaben sich für den Progress und die 5-Jahres-Rate für progressfreies Überleben folgende Resultate:

**Tabelle 6.18: Verteilung der Patienten mit/ohne Progress auf die PSA-Klassen**

Prä-OP PSA-Wert (ng/ml)	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)
	n	%	n	%	
0 – 10	24	24,49	74	75,51	98
> 10 – 20	18	25,71	52	74,29	70
> 20	23	46,00	27	54,00	50
<b>Gesamt:</b>	65	29,82	153	70,18	218

In der präoperativen PSA-Klasse 0 – 10 ng/ml betrug die 5-Jahres-Rate für progressfreies Überleben 34 %, in der Klasse > 10 – 20 ng/ml 65 % und bei einem PSA-Wert > 20 ng/ml 42 %. Den Einfluss des präoperativen PSA-Wertes auf den Progress zeigt auch die Kaplan-Meier-Kurve in der folgenden Grafik 6.7:

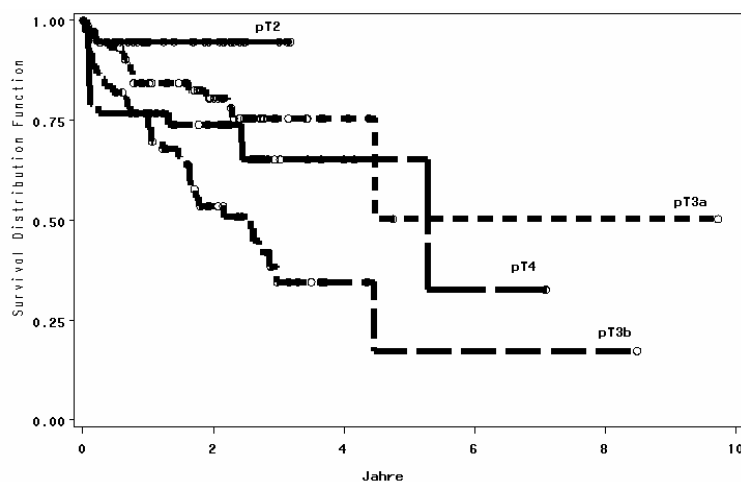
### Grafik 6.7: Einfluss des präoperativen PSA-Wertes auf den Progress



Im Vergleich aller 3 Klassen miteinander betrug der p-Wert im Log-Rank-Test 0,01, der Unterschied war somit signifikant. Der Unterschied zwischen den Klassen 0 – 10 ng/ml und > 10 – 20 ng/ml ist – bis zu dem Abfall nach etwa 4 Jahren, wo 1 Patient einen Progress entwickelte, aber nur noch 3 Patienten unter Beobachtung standen – nicht sehr groß. Hingegen nahm die Klasse > 20 ng/ml einen ungünstigen Verlauf schon früh nach der Operation.

Für Patienten mit einem pathologischen Stadium pT2 betrug die hochgerechnete 5-Jahres-Rate für progressfreie Zeit 95 %, für pT3a 50 %, pT3b 17 % und pT4 65 %. Den Einfluss des pathologischen Stadiums auf den Progress zeigt die Kaplan-Meier-Kurve in der Grafik 6.8:

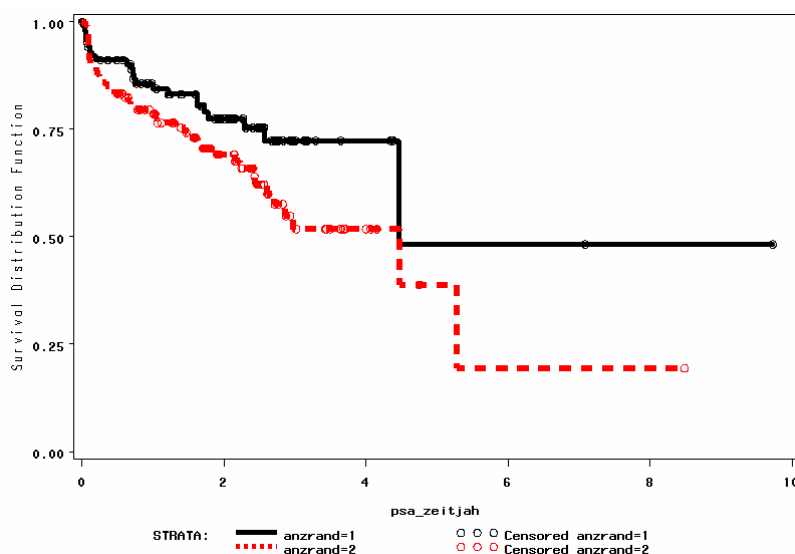
### Grafik 6.8: Einfluss des pathologischen Stadiums auf den Progress



Der Unterschied zwischen den einzelnen pathologischen Stadien im Hinblick auf den Progress war im Log-Rank-Test mit  $p < 0,0001$  hoch signifikant.

Die 5-Jahres-progressfreie-Rate betrug für Patienten mit 1 positiven Schnittrand 48 %, mit  $\geq 2$  positiven Rändern 39 %. Der Unterschied war im Log-Rank-Test knapp signifikant ( $p = 0,05$ ). Patienten mit 1 positiven Rand entwickelten seltener und später einen Progress als die anderen: 22 % gegenüber 37 % der Patienten mit  $\geq 2$  tumorpositiven Rändern. Der Unterschied war im exakten Test nach Fisher signifikant mit  $p = 0,02$ . Grafik 6.9 zeigt die Kurve nach Kaplan-Meier:

**Grafik 6.9: Einfluss der Anzahl tumorpositiver Ränder auf den Progress**

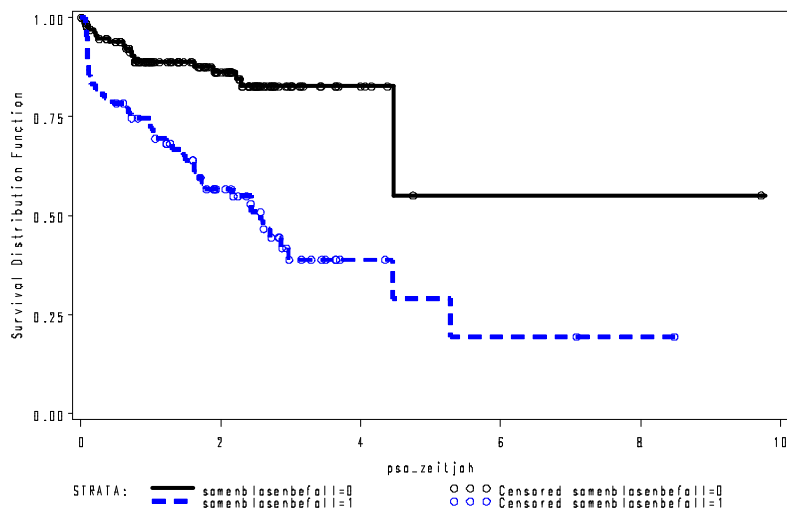


Es wurde auch die 5-Jahres-Rate für progressfreies Überleben für die Patienten mit bzw. ohne Samenblasenbefall untersucht. Dabei hatten die Patienten ohne Samenblasenbefall eine Rate von 55 %, die Patienten mit Samenblasenbefall von 29 % ( $p < 0,0001$ , also hoch signifikanter Unterschied).

Die Kaplan-Meier-Kurve in der folgenden Grafik 6.10 zeigt den Einfluss des Samenblasenbefalls auf den Progress:



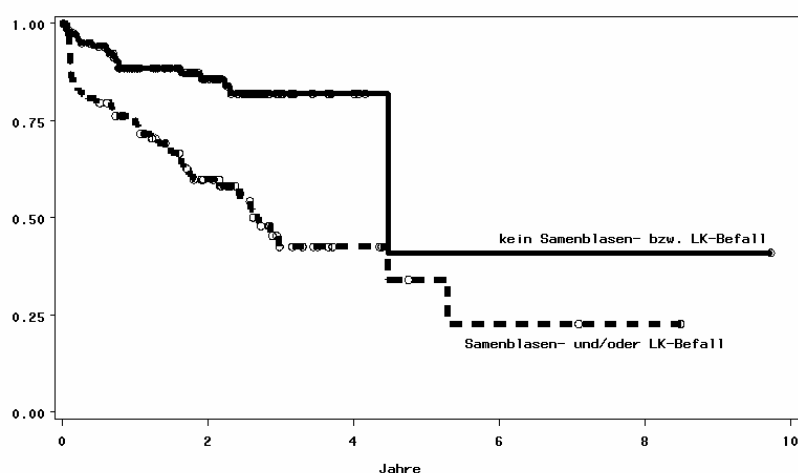
**Grafik 6.10: Einfluss des Samenblasenbefalls auf den Progress**



Auch hier zeigte sich in beiden Gruppen (mit bzw. ohne Samenblasenbefall), dass sich der Progress bei 60 % der Patienten innerhalb des ersten Jahres postoperativ manifestierte.

Die Gruppe derer ohne Samenblasen- und Lymphknotenbefall entwickelte deutlich seltener einen Progress als Patienten mit Befall (15 % vs. 48 %). Auch wenn sich das 5-Jahres-progressionsfreie Intervall kaum unterschied (41 % vs. 34 %), zeigt die folgende Grafik 6.11 doch einen unterschiedlichen Verlauf beider Gruppen ( $p < 0,0001$ ).

**Grafik 6.11: Progress bei Patienten ohne Samenblasen- und ohne Lymphknotenbefall bzw. mit Befall**



#### 6.4 Nervensparende Operation und biochemischer Progress

Von 218 Patienten wurden 16 nervensparend operiert, von denen keiner einen biochemischen Progress entwickelte. Zu 1 Patienten gab es keine Angaben, ob eine Nervensparing durchgeführt wurde. Die 65 Patienten, die einen PSA-Wert  $\geq 0,4$  ng/ml entwickelten, waren nicht nervenschonend operiert worden.

#### 6.5 Art und Zeitpunkt einer postoperativen Therapie bei allen 216 Patienten als mögliche Variablen mit Einfluss auf den Progress der Erkrankung

Insgesamt erhielten von 216 Patienten 139 (64,4 %) postoperativ keine adjuvante Therapie (Gruppen 1, 4, 5 und 6), 43 Patienten (19,9 %) bekamen eine adjuvante Hormontherapie (Gruppe 2), und 34 (15,7 %) wurden einer adjuvanten Strahlentherapie unterzogen (Gruppe 3). Die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Therapiegruppen zeigen die Tabellen 6.19 bis 6.21:

**Tabelle 6.19: Verteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen 1, 4, 5 und 6 und Anteil der Patienten mit Progress**

Therapieart	Behandlungsgruppe	Patienten (n)	PSA-Anstieg $\geq 0,4$ ng/ml	%
Keine adjuvante Therapie	Kein PSA-Anstieg, keine Therapie (Gruppe 1)	88	0	0
	Therapie nach PSA-Anstieg (Gruppe 4)	16	16	100
	Keine Therapie trotz PSA-Anstieg (Gruppe 5)	22	22	100
	Therapie außerhalb des adjuvanten Zeitraumes, kein PSA-Anstieg (Gruppe 6)	13	0	0
	<b>Gesamt:</b>	139	38	27,34

Von den 139 Patienten ohne adjuvante Therapie haben 38 einen biochemischen Progress bekommen (27,3 %).

**Tabelle 6.20: Verteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppe 2 und Anteil der Patienten mit Progress**

Therapieart	Behandlungsgruppe	Patienten (n)	PSA-Anstieg ≥ 0,4 ng/ml	%
<b>Adjuvante Hormon- therapie</b>	Adjuvant LHRH-Analoga und/oder Orchiektomie	18	8	44,44
	Adjuvant antiandrogene Monotherapie	12	6	50,00
	Adjuvant komplette Androgenblockade	13	5	38,46
	<b>Gesamt:</b>	43	19	44,19

Aus der Gruppe 2 mit insgesamt 43 Patienten bekamen 19 einen biochemischen Progress (44,2 %).

**Tabelle 6.21: Verteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppe 3 und Anteil der Patienten mit Progress**

Therapieart	Behandlungsgruppe	Patienten (n)	PSA-Anstieg ≥ 0,4 ng/ml	%
<b>Adjuvante Strahlen- therapie</b>	Adjuvante Strahlentherapie	27	4	14,81
	Adjuvante Strahlentherapie + Hormontherapie	7	2	28,57
	<b>Gesamt:</b>	34	6	17,65

Von den 34 Patienten der Gruppe 3 haben 6 einen Progress erlitten (17,7 %).

Die folgende Tabelle 6.22 zeigt eine Aufstellung des Anteils der Patienten mit biochemischem Progress in der jeweiligen Therapieart. Der höchste Anteil der Patienten war in der Gruppe mit adjuvanter Hormontherapie zu finden, der geringste in der Patientengruppe mit adjuvanter Strahlentherapie. Der Einfluss der Therapieart auf den Progress war im Chi Quadrat-Test auf Unterschied zwischen den Gruppen mit  $p = 0,03$  signifikant.

**Tabelle 6.22: Einfluss der postoperativen Therapie auf den biochemischen Progress**

Postoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
Ohne adjuvante Therapie	38	27,34	101	72,66	139	<b>0,03</b>
Adjuvante Hormontherapie	19	44,19	24	55,81	43	
Adjuvante Strahlentherapie	6	17,65	28	82,35	34	

### 6.5.1 Einfluss prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 139 Patienten ohne adjuvante Therapie

Die folgenden Tabellen 6.23 bis 6.26 zeigen den Einfluss verschiedener prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 139 Patienten ohne adjuvante Therapie:

**Tabelle 6.23: Einfluss präoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 139 Patienten ohne adjuvante Therapie**

Präoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
Vorbehandlung						<b>0,19</b>
Nein	32	25,40	94	74,60	126	
Ja	6	46,15	7	53,85	13	
Klinisches Stadium (cT)						<b>0,002</b>
cT1	4	9,30	39	90,70	43	
cT2	27	33,75	53	66,25	80	
cT3	7	43,75	9	56,25	16	
Prä-OP PSA-Wert (ng/ml)						<b>0,009</b>
0 – 10	16	22,53	55	77,47	71	
> 10 – 20	8	18,60	35	81,40	43	
> 20	14	56,00	11	44,00	25	

Präoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
<b>Prä-OP Gleason-Score</b>						0,07
<b>2 – 6</b>	24	22,86	81	77,14	105	
<b>7 – 10</b>	13	39,39	20	60,61	33	

Bei diesen 139 Patienten zeigten sich als präoperative Variablen, die im univariaten Modell einen signifikanten Einfluss auf den Progress nahmen, präoperativer PSA-Wert und das klinische Stadium.

**Tabelle 6.24: Einfluss postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 139 Patienten ohne adjuvante Therapie**

Postoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
<b>Pathologisches Stadium (pT)</b>						< 0,0001
<b>pT2</b>	2	5,13	37	94,87	39	
<b>pT3a</b>	12	21,42	44	78,57	56	
<b>pT3b</b>	17	58,62	12	41,38	29	
<b>pT4</b>	7	46,67	8	53,33	15	
<b>Post-OP Gleason-Score</b>						< 0,0001
<b>2 – 4</b>	0	0	1	100	1	
<b>5 – 6</b>	9	13,64	57	86,36	66	
<b>7=3+4</b>	12	30,77	27	69,23	39	
<b>7=4+3</b>	5	50,00	5	50,00	10	
<b>8 – 10</b>	12	52,17	11	47,83	23	
<b>Lymphknoten-status</b>						< 0,0001
<b>N0</b>	29	22,66	99	77,34	128	
<b>N1</b>	9	81,82	2	18,18	11	
<b>Samenblasenbefall</b>						< 0,0001
<b>Nein</b>	15	14,85	86	85,15	101	
<b>Oberflächlich</b>	9	47,37	10	52,63	19	
<b>Tief</b>	14	73,68	5	26,32	19	

Postoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
<b>Positive Schnitt-ränder: Anzahl</b>						<b>0,004</b>
<b>1</b>	14	17,50	66	82,50	80	
<b>≥ 2</b>	24	40,68	35	59,32	59	
<b>Positive Schnitttränder: Nicht solitär</b>						
<b>Apex</b>	26	26,26	73	73,74	99	0,68
<b>Blasenhals</b>	12	42,86	16	57,14	28	0,06
<b>Ventral</b>	6	42,86	8	57,14	14	0,21
<b>Dorsal</b>	11	40,74	16	59,26	27	0,1
<b>Lateral</b>	22	43,14	29	56,86	51	<b>0,003</b>
<b>Samenblasen</b>	12	85,71	2	14,29	14	<b>&lt; 0,0001</b>

In der folgenden Tabelle 6.25 werden die 80 Patienten miteinander verglichen, die nur einen solitären tumorpositiven Absetzungsrand hatten:

**Tabelle 6.25: Einfluss der Lokalisation des solitären positiven Schnittrandes auf den biochemischen Progress**

Postoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
<b>Positive Schnitt-ränder: Solitär</b>						
<b>Apex</b>	7	11,86	52	88,14	59	<b>0,04</b>
<b>Blasenhals</b>	1	16,67	5	83,33	6	1,00
<b>Ventral</b>	0	0	1	100,00	1	
<b>Dorsal</b>	0	0	2	100,00	2	
<b>Lateral</b>	4	44,44	5	55,56	9	<b>0,04</b>
<b>Samenblasen</b>	2	66,67	1	33,33	3	0,08

Bei den 139 Patienten ohne adjuvante Therapie zeigten sich als postoperative Variablen, die in der univariaten Analyse signifikanten Einfluss auf den Progress nahmen, pathologisches Stadium, postoperativer Gleason-Score, Lymphknotenstatus, Samenblasenbefall, Anzahl positiver Schnitttränder, Lokalisation des positiven Randes lateral oder an den Samenblasen sowie solitär am Apex oder lateral.

Die folgende Tabelle 6.26 zeigt die multivariate Analyse der 139 Patienten ohne adjuvante Therapie:

**Tabelle 6.26: Cox-Regressions-Modell für biochemischen Progress bei den 139 Patienten ohne adjuvante Therapie**

Variable	p-Wert aus Cox (multivariable Analyse)	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
Alter (in Jahren)	0,79	1,008	0,948	1,072
Vorbehandlung: nein vs. ja	0,51	1,405	0,511	3,862
Klinisches Stadium (cT):				
cT1 vs. cT3	0,86	1,141	0,251	5,181
cT2 vs. cT3	0,19	1,973	0,722	5,390
Präoperativer PSA-Wert (ng/ml)	<b>0,02</b>	1,020	1,003	1,038
Prä-OP Gleason-Score: 1 – 6 vs. 7 – 10	0,97	1,017	0,453	2,284
Pathologisches Stadium (pT):				
pT2 vs. pT4	0,46	0,501	0,081	3,095
pT3 vs. pT4	0,96	1,023	0,392	2,668
Post-OP Gleason-Score: 1 – 6 vs. 7 – 10	0,07	2,385	0,940	6,052
Lymphknotenstatus: N0 vs. N1	0,51	1,414	0,507	3,943
Samenblasenbefall: nein vs. ja	0,65	1,258	0,471	3,356
Anzahl positiver Ränder: 1 vs. $\geq 2$	0,64	1,272	0,459	3,524
Positive Schnittränder:				
Lateral: nein vs. ja	0,53	1,332	0,549	3,231
Samenblasen: nein vs. ja	0,13	2,167	0,792	5,928

Im multivariaten Modell erwies sich noch der präoperative PSA-Wert als signifikant, der postoperative Gleason-Score zeigte einen Einfluss auf nicht ganz signifikantem Niveau ( $p = 0,07$ ).

### 6.5.2 Einfluss prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 43 Patienten mit adjuvanter Hormontherapie

Die folgenden Tabellen 6.27 bis 6.29 zeigen den Einfluss verschiedener prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 43 Patienten mit adjuvanter Hormontherapie:

**Tabelle 6.27: Einfluss präoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 43 Patienten mit adjuvanter Hormontherapie**

Präoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
<b>Vorbehandlung</b>						0,73
Nein	14	42,42	19	57,58	33	
Ja	5	50,00	5	50,00	10	
<b>Klinisches Stadium (cT)</b>						0,89
cT1	5	55,56	4	44,44	9	
cT2	8	36,36	14	63,64	22	
cT3	6	50,00	6	50,00	12	
<b>Prä-OP PSA-Wert (ng/ml)</b>						0,58
0 – 10	8	50,00	8	50,00	16	
> 10 – 20	5	41,67	7	58,33	12	
> 20	6	40,00	9	60,00	15	
<b>Prä-OP Gleason-Score</b>						0,54
2 – 6	11	52,38	10	47,62	21	
7 – 10	8	38,10	13	61,90	21	

Bei den 43 Patienten mit adjuvanter Hormontherapie nahm keine präoperative Variable im univariaten Modell Einfluss auf den Progress.



**Tabelle 6.28: Einfluss postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 43 Patienten mit adjuvanter Hormontherapie**

Postoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
<b>Pathologisches Stadium (pT)</b>						0,49
pT3a	0	0	5	100	5	
pT3b	15	55,56	12	44,44	27	
pT4	4	36,36	7	63,64	11	
<b>Post-OP Gleason-Score</b>						0,17
5 – 6	6	66,67	3	33,33	9	
7=3+4	3	37,50	5	62,50	8	
7=4+3	2	66,67	1	33,33	3	
8 – 10	8	34,78	15	65,22	23	
<b>Lymphknoten-status</b>						0,74
N0	6	50,00	6	50,00	12	
N1	13	41,94	18	58,06	31	
<b>Samenblasenbefall</b>						0,04
Nein	1	11,11	8	88,89	9	
Oberflächlich	4	50,00	4	50,00	8	
Tief	14	53,85	12	46,15	26	
<b>Positive Schnitt-ränder: Anzahl</b>						1,00
1	6	42,86	8	57,14	14	
≥ 2	13	44,83	16	55,17	29	
<b>Positive Schnitttränder: Nicht solitär</b>						
Apex	12	42,86	16	57,14	28	1,00
Blasenhals	7	46,67	8	53,33	15	1,00
Ventral	4	44,44	5	55,56	9	1,00
Dorsal	5	50,00	5	50,00	10	0,73
Lateral	12	46,15	14	53,85	26	1,00
Samenblasen	7	50,00	7	50,00	14	0,75

Postoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
Positive Schnittränder: Solitär						
Apex	3	37,50	5	62,50	8	1,00

In dieser Patientengruppe zeigte sich als einzige postoperative Variable, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf den Progress nahm, der Samenblasenbefall. Die folgende Tabelle 6.29 zeigt die multivariate Analyse der 43 Patienten mit adjuvanter Hormontherapie:

**Tabelle 6.29: Cox-Regressions-Modell für biochemischen Progress bei den 43 Patienten mit adjuvanter Hormontherapie**

Variable	p-Wert aus Cox (multivariable Analyse)	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
Alter (in Jahren)	0,56	1,042	0,908	1,194
Vorbehandlung: nein vs. ja	0,44	1,764	0,419	7,425
Klinisches Stadium (cT):				
cT1 vs. cT3	0,97	1,052	0,103	10,695
cT2 vs. cT3	0,38	0,482	0,095	2,435
Präoperativer PSA-Wert (ng/ml)	<b>0,01</b>	1,020	1,005	1,036
Prä-OP Gleason-Score: 1 – 6 vs. 7 – 10	0,63	0,674	0,132	3,431
Pathologisches Stadium (pT):				
pT3 vs. pT4	0,20	3,667	0,500	26,899
Post-OP Gleason-Score: 1 – 6 vs. 7 – 10	0,22	0,373	0,077	1,797
Lymphknotenstatus: N0 vs. N1	0,99	0,991	0,225	4,373
Samenblasenbefall: nein vs. ja	0,08	7,368	0,769	70,562
Anzahl positiver Ränder: 1 vs. $\geq 2$	0,48	2,103	0,272	16,226
Positive Schnittränder:				
Lateral: nein vs. ja	0,49	0,573	0,118	2,785
Samenblasen: nein vs. ja	0,62	0,645	0,112	3,730

In der multivariaten Analyse erwies sich lediglich der präoperative PSA-Wert als signifikant.

### 6.5.3 Einfluss prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 34 Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie

Die nachfolgenden Tabellen 6.30 bis 6.32 zeigen den Einfluss verschiedener prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 34 Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie:

**Tabelle 6.30: Einfluss präoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 34 Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie**

Präoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
<b>Vorbehandlung</b>						0,45
Nein	5	16,13	26	83,87	31	
Ja	1	33,33	2	66,67	3	
<b>Klinisches Stadium (cT)</b>						0,46
cT1	1	11,11	8	88,89	9	
cT2	3	17,65	14	82,35	17	
cT3	2	25,00	6	75,00	8	
<b>Prä-OP PSA-Wert (ng/ml)</b>						0,07
0 – 10	0	0	11	100	11	
> 10 – 20	3	23,08	10	76,92	13	
> 20	3	30,00	7	70,00	10	
<b>Prä-OP Gleason-Score</b>						0,64
2 – 6	3	13,64	19	86,36	22	
7 – 10	3	25,00	9	75,00	12	

Bei diesen 34 Patienten nahm keine präoperative Variable in der univariaten Analyse Einfluss auf den Progress.

**Tabelle 6.31: Einfluss postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 34 Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie**

Postoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
<b>Pathologisches Stadium (pT)</b>						0,46
pT3a	3	23,08	10	76,92	13	
pT3b	1	20,00	4	80,00	5	
pT4	2	12,50	14	87,50	16	
<b>Post-OP Gleason-Score</b>						0,96
5 – 6	1	14,29	6	85,71	7	
7=3+4	3	21,43	11	78,57	14	
7=4+3	1	14,29	6	85,71	7	
8 – 10	1	16,67	5	83,33	6	
<b>Lymphknoten-status</b>						0,56
N0	5	16,67	25	83,33	30	
N1	1	25,00	3	75,00	4	
<b>Samenblasenbefall</b>						0,25
Nein	3	13,04	20	86,96	23	
Oberflächlich	1	20,00	4	80,00	5	
Tief	2	33,33	4	66,67	6	
<b>Positive Schnitt-ränder: Anzahl</b>						0,64
1	2	22,22	7	77,78	9	
≥ 2	4	16,00	21	84,00	25	
<b>Positive Schnitttränder: Nicht solitär</b>						
Apex	5	22,73	17	77,27	22	0,39
Blasenhals	2	11,76	15	88,24	17	0,66
Ventral	1	16,67	5	83,33	6	1,00
Dorsal	0	0	5	100	5	0,56
Lateral	3	15,00	17	85,00	20	0,67
Samenblasen	2	33,33	4	66,67	6	0,28

Postoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
Positive Schnittländer: Solitär						
Apex	1	25,00	3	75,00	4	0,56

In dieser Patientengruppe gab es in der univariaten Analyse keine postoperative Variable, die signifikanten Einfluss auf den Progress der Erkrankung nahm. Tabelle 6.32 zeigt die multivariate Analyse der 34 Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie:

**Tabelle 6.32: Cox-Regressions-Modell für biochemischen Progress bei den 34 Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie**

Variable	p-Wert aus Cox (multivariable Analyse)	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
Alter (in Jahren)	0,28	0,850	0,630	1,145
Vorbehandlung: nein vs. ja	0,09	116,489	0,443	30623,79
Klinisches Stadium (cT):				
cT1 vs. cT3	0,53	6,215	0,022	1751,262
cT2 vs. cT3	0,30	12,713	0,102	1588,275
Präoperativer PSA-Wert (ng/ml)	0,28	1,040	0,969	1,116
Prä-OP Gleason-Score: 1 – 6 vs. 7 – 10	0,63	2,043	0,110	37,854
Pathologisches Stadium (pT):				
pT3 vs. pT4	0,12	18,393	0,470	719,493
Post-OP Gleason-Score: 1 – 6 vs. 7 – 10	0,61	2,981	0,046	191,880
Lymphknotenstatus: N0 vs. N1	0,47	4,372	0,083	230,382
Samenblasenbefall: nein vs. ja	0,71	1,666	0,113	24,580
Anzahl positiver Ränder: 1 vs. ≥ 2	0,97	1,081	0,019	60,276
Positive Schnittländer:				
Lateral: nein vs. ja	0,25	0,118	0,003	4,503
Samenblasen: nein vs. ja	0,44	7,405	0,048	1152,672

Bei den 34 Patienten gab es auch in der multivariaten Analyse keine Variable, die signifikanten Einfluss auf den Progress der Erkrankung nahm.

## 6.6 Einfluss prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 123 Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall

Wie bereits beschrieben, ist der Einfluss des Samenblasenbefalls auf den biochemischen Progress sehr stark. Weil auch der positive Lymphknotenstatus einen starken Einfluss auf den Progress nimmt, wurden die 123 Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall gesondert untersucht.

Die folgenden Tabellen 6.33 und 6.34 zeigen den Einfluss verschiedener prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei diesen 123 Patienten:

**Tabelle 6.33: Einfluss präoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 123 Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall**

Präoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
<b>Vorbehandlung</b>						0,20
Nein	3	27,27	8	72,73	11	
Ja	15	13,39	97	86,61	112	
<b>Klinisches Stadium (cT)</b>						0,14
cT1	3	6,52	43	93,48	46	
cT2	13	19,70	53	80,30	66	
cT3	2	18,18	9	81,82	11	
<b>Prä-OP PSA-Wert (ng/ml)</b>						0,05
0 – 10	8	11,59	61	88,41	69	
> 10 – 20	4	11,11	32	88,89	36	
> 20	6	33,33	12	66,67	18	
<b>Prä-OP Gleason-Score</b>						0,74
2 – 6	14	14,00	86	86,00	100	
7 – 10	4	17,39	19	82,61	23	

In dieser Patientengruppe gab es in der univariaten Analyse keine präoperative Variable, die signifikanten Einfluss auf den Progress nahm, wenngleich auch der präoperative PSA-Wert nur knapp die Grenze von 0,05 überschritt ( $p = 0,0522$ ). Die folgende Tabelle 6.34 zeigt den Einfluss verschiedener postoperativer Variablen auf den Progress:

**Tabelle 6.34: Einfluss postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 123 Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall**

Postoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
<b>Pathologisches Stadium (pT)</b>						<b>0,03</b>
pT2	2	5,13	37	94,87	39	
pT3a	15	22,06	53	77,94	68	
pT4	1	6,25	15	93,75	16	
<b>Post-OP Gleason-Score</b>						0,31
2 – 4	0	0	1	100	1	
5 – 6	7	10,45	60	89,55	67	
7=3+4	4	13,33	26	86,67	30	
7=4+3	2	25,00	6	75,00	8	
8 – 10	5	29,41	12	70,59	17	
<b>Positive Schnitt-ränder: Anzahl</b>						0,80
1	10	13,89	62	86,11	72	
≥ 2	8	15,69	43	84,31	51	
<b>Positive Schnitttränder: Nicht solitär</b>						0,78 0,36 0,46 0,71 0,11 1,00
Apex	12	13,95	74	86,05	86	
Blasenhals	2	11,76	15	88,24	17	
Ventral	3	20,00	12	80,00	15	
Dorsal	3	17,65	14	82,35	17	
Lateral	10	21,74	36	78,26	46	
Samenblasen	0	0	2	100	2	
<b>Positive Schnitttränder: Solitär</b>						
Apex	7	12,96	47	87,04	54	0,80

Bei den 123 Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall zeigte in der univariaten Analyse als einzige postoperative Variable das pathologische Stadium signifikanten Einfluss auf den Progress der Erkrankung.

### 6.6.1 Art und Zeitpunkt einer postoperativen Therapie bei den 123 Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall als mögliche Variablen mit Einfluss auf den Progress der Erkrankung

Von den 123 Patienten haben 101 keine adjuvante Therapie erhalten, hier erlitten 15 Patienten (14,9 %) einen Progress. Ein Patient wurde adjuvant hormonell behandelt (ohne Progress), 21 einer adjuvanten Strahlentherapie unterzogen (3 erlitten einen Progress). Insgesamt erlitten 18 von 123 Patienten (14,6 %) einen biochemischen Progress.

#### 6.6.1.1 Einfluss prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 101 Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall und ohne adjuvante Therapie

Die Tabellen 6.35 bis 6.37 zeigen den Einfluss verschiedener prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 101 Patienten ohne adjuvante Therapie:

**Tabelle 6.35: Einfluss präoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 101 Patienten ohne adjuvante Therapie**

Präoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
<b>Vorbehandlung</b>						0,13
Nein	12	13,04	80	86,96	92	
Ja	3	33,33	6	66,67	9	
<b>Klinisches Stadium (cT)</b>						0,08
cT1	2	5,13	37	94,87	39	
cT2	11	20,00	44	80,00	55	
cT3	2	28,57	5	71,43	7	
<b>Prä-OP PSA-Wert (ng/ml)</b>						0,03
0 – 10	8	13,56	51	86,44	59	
> 10 – 20	2	6,90	27	93,10	29	
> 20	5	38,46	8	61,54	13	
<b>Prä-OP Gleason-Score</b>						0,71
2 – 6	12	14,29	72	85,71	84	
7 – 10	3	17,65	14	82,35	17	



Bei diesen 101 Patienten nahm nur der präoperative PSA-Wert in der univariaten Analyse signifikanten Einfluss auf den Progress.

Die folgende Tabelle 6.36 zeigt den Einfluss postoperativer Variablen auf den Progress der Erkrankung:

**Tabelle 6.36: Einfluss postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 101 Patienten ohne adjuvante Therapie**

Postoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
<b>Pathologisches Stadium (pT)</b>						0,09
pT2	2	5,13	37	94,87	39	
pT3a	12	21,43	44	78,57	56	
pT4	1	16,67	5	83,33	6	
<b>Post-OP Gleason-Score</b>						0,09
2 – 4	0	0	1	100	1	
5 – 6	6	9,84	55	90,16	61	
7=3+4	3	13,04	20	86,96	23	
7=4+3	1	33,33	2	66,67	3	
8 – 10	5	38,46	8	61,54	13	
<b>Positive Schnitt-ränder: Anzahl</b>						0,77
1	9	13,64	57	86,36	66	
≥ 2	6	17,14	29	82,86	35	
<b>Positive Schnitttränder: Nicht solitär</b>						0,03
Apex	9	12,68	62	87,32	71	
Blasenhals	2	13,33	13	86,67	15	
Ventral	2	20,00	8	80,00	10	
Dorsal	3	20,00	12	80,00	15	
Lateral	9	27,27	24	72,73	33	
Samenblasen	0	0	1	100	1	

In der Tabelle 6.37 werden aus der Gruppe der 101 Patienten nur diejenigen 66 Patienten miteinander verglichen, die einen solitären tumorpositiven Schnitttrand hatten:

**Tabelle 6.37: Einfluss der Lokalisation des solitären positiven Schnittrandes auf den biochemischen Progress**

Postoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
<b>Positive Schnitt-ränder: Solitär</b>						
Apex	6	11,76	45	88,24	51	0,41
Blasenhals	0	0	4	100	4	1,00
Ventral	0	0	1	100	1	1,00
Dorsal	0	0	2	100	2	1,00
Lateral	3	42,86	4	57,14	7	<b>0,04</b>
Samenblasen	0	0	1	100	1	1,00

In dieser Patientengruppe nahm in der univariaten Analyse ein positiver lateraler Schnitt-rand, sowohl als solitärer als auch als multipler Schnitt-rand, signifikanten Einfluss auf den Progress der Erkrankung. Tabelle 6.38 zeigt die multivariate Analyse der 101 Patienten:

**Tabelle 6.38: Cox-Regressions-Modell für biochemischen Progress bei den 101 Patienten ohne adjuvante Therapie**

Variable	p-Wert aus Cox (multivariable Analyse)	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
Alter (in Jahren)	0,09	1,118	0,984	1,270
Vorbehandlung: nein vs. ja	<b>0,05</b>	4,473	1,003	19,951
<b>Klinisches Stadium (cT):</b>				
cT1 vs. cT3	0,48	0,419	0,038	4,572
cT2 vs. cT3	0,73	1,390	0,209	9,269
Präoperativer PSA-Wert (ng/ml)	0,96	1,001	0,970	1,032
Prä-OP Gleason-Score: 1 – 6 vs. 7 – 10	0,75	0,769	0,156	3,795
<b>Pathologisches Stadium (pT):</b>				
pT2 vs. pT4	0,87	0,788	0,050	12,498
pT3a vs. pT4	0,94	1,111	0,089	13,863
Post-OP Gleason-Score: 1 – 6 vs. 7 – 10	0,06	3,824	0,958	15,268
Anzahl positiver Ränder: 1 vs. $\geq 2$	0,09	0,203	0,032	1,271
<b>Positive Schnitt-ränder:</b>				
Lateral: nein vs. ja	<b>0,02</b>	9,532	1,473	61,695

In der multivariaten Analyse erwiesen sich als Variablen, die signifikanten Einfluss auf den Progress der Erkrankung zeigten, Vorbehandlung ( $p = 0,0495$ ) und Lokalisation des positiven Schnittrandes lateral.

#### 6.6.1.2 Einfluss prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 22 Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall mit adjuvanter Therapie

Da von den 123 Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall nur insgesamt 22 Patienten eine adjuvante Therapie erhielten, wurden diese nicht mehr in die Untergruppen (adjuvante Hormon- oder Strahlentherapie) aufgeteilt.

Die folgenden Tabellen 6.39 und 6.40 zeigen den Einfluss verschiedener prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei diesen 22 Patienten:

**Tabelle 6.39: Einfluss präoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 22 Patienten mit adjuvanter Therapie**

Präoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
<b>Vorbehandlung</b>						1,00
Nein	3	15,00	17	85,00	20	
Ja	0	0	2	100	2	
<b>Klinisches Stadium (cT)</b>						0,66
cT1	1	14,29	6	85,71	7	
cT2	2	18,18	9	81,82	11	
cT3	0	0	4	100	4	
<b>Prä-OP PSA-Wert (ng/ml)</b>						0,21
0 – 10	0	0	10	100	10	
> 10 – 20	2	28,57	5	71,43	7	
> 20	1	20,00	4	80,00	5	
<b>Prä-OP Gleason-Score</b>						1,00
2 – 6	2	12,50	14	87,50	16	
7 – 10	1	16,67	5	83,33	6	

Bei den 22 Patienten mit adjuvanter Therapie nahm keine präoperative Variable in der univariaten Analyse Einfluss auf den Progress der Erkrankung.

**Tabelle 6.40: Einfluss postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 22 Patienten mit adjuvanter Therapie**

Postoperative Variablen	Patienten mit biochemischem Progress (n/%)		Patienten ohne biochemischen Progress (n/%)		Summe (n)	p-Wert
<b>Pathologisches Stadium (pT)</b>						0,22
pT3a	3	25,00	9	75,00	12	
pT4	0	0	10	100	10	
<b>Post-OP Gleason-Score</b>						0,84
5 – 6	1	16,67	5	83,33	6	
7=3+4	1	14,29	6	85,71	7	
7=4+3	1	20,00	4	80,00	5	
8 – 10	0	0	4	100	4	
<b>Positive Schnitt-ränder: Anzahl</b>						1,00
1	1	16,67	5	83,33	6	
≥ 2	2	12,50	14	87,50	16	
<b>Positive Schnitttränder: Nicht solitär</b>						0,52 0,22 1,00 1,00 0,54 1,00
Apex	3	20,00	12	80,00	15	
Blasenhals	0	0	10	100	10	
Ventral	1	20,00	4	80,00	5	
Dorsal	0	0	2	100	2	
Lateral	1	7,69	12	92,31	13	
Samenblasen	0	0	1	100	1	
<b>Positive Schnitt-ränder: Solitär</b>						
Apex	1	33,33	2	66,67	3	0,37

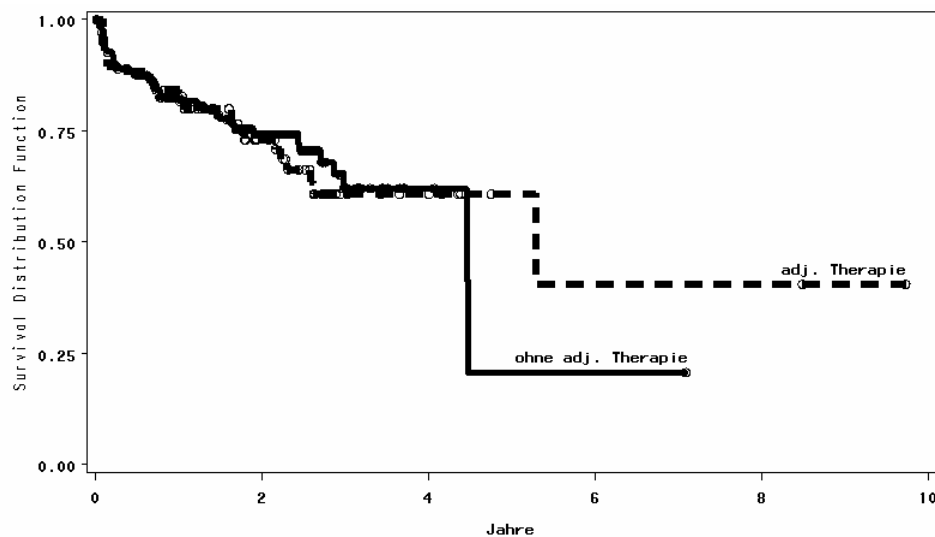
In dieser Patientengruppe nahm in der univariaten Analyse keine postoperative Variable signifikanten Einfluss auf den Progress der Erkrankung. Aufgrund der kleinen Fallzahl wurde auf eine multivariate Analyse verzichtet.

## 6.7 Betrachtung des Progresses der Erkrankung im Hinblick auf die postoperative Therapie bei allen untersuchten Patienten

Unterscheidet man die Patienten danach, ob sie eine adjuvante Therapie oder keine adjuvante Therapie bekamen, so betrugen die 5-Jahres-Raten für die progressfreie Zeit 61 % bzw. 21 %. Im Log-Rank-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,93$ ).

Grafik 6.12 zeigt die Kurven nach Kaplan-Meier:

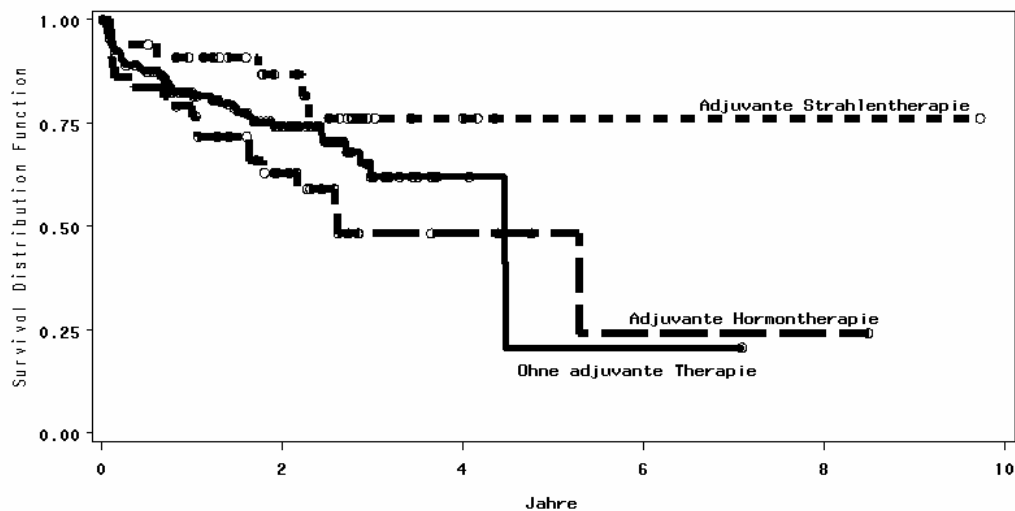
**Grafik 6.12: Einfluss der Therapie auf den Progress, bezogen auf adjuvante Therapie oder keine adjuvante Therapie**



Die 5-Jahres-Raten für die progressfreie Zeit betrugen für die einzelnen Therapiegruppen bei adjuvanter Hormontherapie 48 %, bei adjuvanter Strahlentherapie 76 % und ohne adjuvante Therapie 21 %. Der Unterschied zwischen den Therapieformen war mit  $p = 0,08$  nicht signifikant.

Den Einfluss der adjuvanten Therapie auf den Progress zeigt die Kaplan-Meier-Kurve in der folgenden Grafik 6.13:

**Grafik 6.13: Einfluss der Therapie auf den Progress, bezogen auf adjuvante Strahlen- oder Hormontherapie und ohne adjuvante Therapie**



Für alle 216 Patienten wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Hier zeigten prä-operativer PSA-Wert und Samenblasenbefall signifikanten Einfluss (siehe Tabelle 6.41):

**Tabelle 6.41: Multivariater Zusammenhang prä- und postoperativer Kennzeichen mit biochemischem Progress für alle 216 Patienten (Cox-Regressions-Modell)**

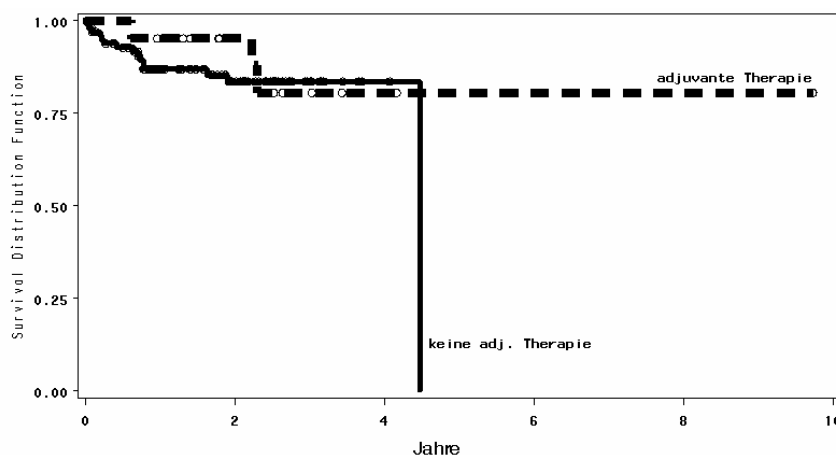
Variable	p-Wert aus Cox (multivariable Analyse)	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
Alter (in Jahren)	0,38	1,022	0,974	1,073
Vorbehandlung: nein vs. ja	0,26	1,486	0,741	2,983
Klinisches Stadium (cT):				
cT1 vs. cT3	0,81	1,121	0,442	2,840
cT2 vs. cT3	0,53	1,229	0,644	2,346
Präoperativer PSA-Wert (ng/ml)	<b>0,01</b>	1,010	1,002	1,018
Prä-OP Gleason-Score: 1 – 6 vs. 7 – 10	0,88	0,955	0,531	1,719
Pathologisches Stadium (pT):				
pT2 vs. pT4	0,44	0,515	0,097	2,737
pT3 vs. pT4	0,42	1,322	0,669	2,611
Post-OP Gleason-Score: 1 – 6 vs. 7 – 10	0,65	1,168	0,592	2,302
Lymphknotenstatus: N0 vs. N1	0,53	1,243	0,634	2,437
Samenblasenbefall: nein vs. ja	<b>0,03</b>	2,264	1,101	4,653
Anzahl positiver Ränder: 1 vs. ≥ 2	0,49	0,757	0,346	1,657

Variable	p-Wert aus Cox (multivariable Analyse)	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
<b>Positive Schnittränder:</b>				
Lateral: nein vs. ja	0,41	1,329	0,680	2,596
Samenblasen: nein vs. ja	0,20	1,556	0,787	3,074
<b>Positive Schnittränder: Solitär</b>				
Apex: nein vs. ja	0,34	0,623	0,234	1,660
<b>Behandlung:</b>				
Adjuvante Hormontherapie vs. keine adjuvante Therapie	0,25	0,672	0,341	1,326
Adjuvante Strahlentherapie vs. keine adjuvante Therapie	0,11	0,471	0,189	1,173

## 6.8 Betrachtung des Progresses der Erkrankung im Hinblick auf die postoperative Therapie bei den 123 Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall

Unterscheidet man die Patienten danach, ob sie eine adjuvante Therapie oder keine adjuvante Therapie bekamen, so betrugen die 5-Jahres-Raten für die progressfreie Zeit 80 % bzw. 0 %. Grafik 6.14 zeigt die Kurven nach Kaplan-Meier:

**Grafik 6.14: Einfluss der Therapie auf den Progress, bezogen auf adjuvante Therapie oder keine adjuvante Therapie**



Im Log-Rank-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,56$ ).

Wie schon beschrieben, ist der Einfluss des Samenblasenbefalls und positiver Lymphknoten auf den biochemischen Progress sehr stark. Daher wurde der multivariate Zusam-

menhang dieser postoperativen Kennzeichen getrennt nach den unterschiedlichen Therapiegruppen berechnet. Dazu wurden Patienten mit Samenblasenbefall und/oder positiven Lymphknoten aus der Betrachtung ausgeschlossen, es blieben 123 Patienten übrig. Für diese Patienten wurde – analog zu der Berechnung aller 216 Patienten in Kapitel 6.7 – eine multivariate Analyse durchgeführt. Tabelle 6.42 zeigt die Ergebnisse:

**Tabelle 6.42: Multivariater Zusammenhang prä- und postoperativer Variablen mit biochemischem Progress bei den 123 Patienten ohne Samenblasen- oder Lymphknotenbefall (Cox-Regressions-Modell)**

Variable	p-Wert aus Cox (multivariable Analyse)	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
Alter (in Jahren)	0,21	1,072	0,961	1,195
Vorbehandlung: nein vs. ja	0,15	2,800	0,691	11,352
Klinisches Stadium (cT):				
cT1 vs. cT3	0,92	1,119	0,118	10,617
cT2 vs. cT3	0,28	2,740	0,441	17,028
Präoperativer PSA-Wert (ng/ml)	0,35	1,013	0,986	1,040
Prä-OP Gleason-Score: 1 – 6 vs. 7 – 10	1,00	1,003	0,233	4,313
Pathologisches Stadium (pT):				
pT2 vs. pT4	0,94	1,128	0,058	21,904
pT3 vs. pT4	0,50	2,358	0,191	29,085
Post-OP Gleason-Score: 1 – 6 vs. 7 – 10	<b>0,05</b>	3,551	1,018	12,385
Anzahl positiver Ränder: 1 vs. $\geq 2$	0,19	0,183	0,014	2,368
Positive Schnittränder:				
Apex: nein vs. ja	0,19	3,941	0,506	30,699
Blasenhals: nein vs. ja	0,78	0,734	0,081	6,634
Ventral: nein vs. ja	0,56	1,854	0,230	14,963
Dorsal: nein vs. ja	0,78	1,359	0,160	11,571
Lateral nein vs. ja	<b>0,04</b>	11,830	1,143	122,419
Behandlungsgruppe:				
Adjuvante Therapie vs. keine adjuvante Therapie	0,39	2,024	0,405	10,108

Im multivariaten Modell dieser Patienten, bei „Behandlung adjuvant ja/nein“ als Einflussvariable, erwiesen sich der postoperative Gleason-Score ( $p = 0,0468$ ) und ein positiver lateraler Absetzungsrand als signifikant.



## 7. Diskussion

Die radikale Prostatektomie ist eine häufig eingesetzte Therapieoption bei Patienten mit einem klinisch organbegrenzten Prostatakarzinom. Ein tumorpositiver Rand in der pathologisch-histologischen Begutachtung des Prostatektomiepräparates ist dabei keine seltene Diagnose.

In vielen Studien war gezeigt worden, dass tumorpositive Ränder eine eigenständige Variable sind, die sich auf den Progress der Erkrankung auswirken (Van den Ouden et al., 1993, Ohori et al., 1995, Ohori et al., 1999, Watson et al., 1996, Epstein et al., 1993, Hull et al., 2002). Die schnittrandpositiven Patienten zeigten häufiger einen biochemischen, lokalen oder systemischen Progress (Epstein et al., 1993, Catalona, Smith, 1994). Tumorpositive Ränder haben jedoch weniger Einfluss auf den weiteren Verlauf der Erkrankung, wenn positive Lymphknoten oder ein Samenblasenbefall diagnostiziert wurden (Ohori et al., 1995). Auch spielt die Anzahl positiver Ränder eine erhebliche Rolle: Multiple Ränder gehen mit einem höheren Progress-Risiko einher als solitäre (Watson et al., 1996).

Der Apex ist die häufigste Lokalisation eines tumorpositiven Randes (Wieder, Soloway, 1998, Rosen et al., 1992, Watson et al., 1996, Epstein et al., 1993). Häufigkeit, Lokalisation und Ätiologie des positiven Randes variieren jedoch nach klinischem Tumorstadium und chirurgischem Zugang. Unklar ist bislang der Einfluss der jeweiligen Lokalisation, es existieren widersprüchliche Studien.

In den unterschiedlichen Studien zu Patienten mit positiven Schnitträndern wurden zur 5-Jahre-progressfreien-Zeit Häufigkeiten von 6 % bis 86 % beschrieben (Wieder, Soloway, 1998). Für die 10-Jahre-progressfreie Zeit wurden noch Raten von 54,9 % beschrieben (Epstein et al., 1996). Die Hintergründe, warum manche Patienten keinen Progress erleiden, sind nicht klar. Es existieren verschiedene Erklärungsansätze: Ein positiver Absetzungsrand muss nicht zwangsläufig mit residualen Tumorzellen einhergehen, die pathologisch-histologische Aufarbeitung kann fehlerhaft gewesen sein, der positive Rand kann ein Artefakt der Aufarbeitung des Präparates gewesen sein, doch noch bestehende residuale Tumorzellen wurden durch Ischämie, Fibrose oder chirurgische Gewebsverletzung zerstört. Möglicherweise braucht es auch eine längere postoperative Nachbeobachtung, um doch noch den Progress nachzuweisen (Wieder, Soloway, 1998).

Für den Patienten und seinen behandelnden Ärzte wirft die Diagnose eines Befundes positiver Schnittränder zahlreiche Fragen auf, etwa die nach der nun durchzuführenden Behandlung oder nach dem Risiko eines Progresses der Erkrankung.

## **7.1 Definition eines tumorpositiven Randes und des biochemischen Progresses**

Es existieren verschiedene Definitionen eines tumorpositiven Randes, die gebräuchlichste lautet „Ausdehnung von Tumorzellen bis an die mit Tinte eingefärbten Ränder des Prostataktomiepräparates“ (Wieder, Soloway, 1998). Diese Definition wurde auch in der vorliegenden Studie eingesetzt. Epstein et al. hatten gezeigt, dass es keinen Sinn macht, Absetzungsränder als „nah“ zu bezeichnen und sie empfahlen, bei „negativ“ zu bleiben. Wenn der Tumor nahe an die Absetzungsränder heranreicht, die tintengefärbte Oberfläche jedoch nicht berührt, haben die Betroffenen eine gleich gute Prognose wie jene mit negativen Absetzungsrändern (Epstein, Sauvageot, 1997).

Als biochemischer Progress wurde ein PSA-Wert von  $\geq 0,4$  ng/ml, der in Kontrollen bestätigt werden soll, festgelegt (Amling et al., 2001). Amling et al. hatten bemerkt, dass etliche Patienten mit niedrigeren PSA-Werten keinen Progress bekamen, während über 70 % der Patienten, die einen Wert von 0,4 ng/ml erreichten, einen Progress entwickelten. Somit könnte ein niedrigerer Grenzwert zu einer fälschlich erhöhten Einschätzung eines Progresses führen (Amling et al., 2001). Eine weitere Definition des biochemischen Progresses nennt einen PSA-Wert von 0,2 ng/ml (Partin et al., 1993). Die Definition der Amerikanischen Gesellschaft für therapeutische Radiologie und Onkologie (ASTRO) lautet: Drei konsekutiv ansteigende PSA-Werte nach einem Nadir, wobei der Zeitpunkt des Rezidivs dem Mittelpunkt zwischen Nadir und erstem ansteigenden PSA-Wert entspricht (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel, 1997).

## **7.2 Einfluss des Alters sowie der präoperativ festgestellten Tumorcharakteristika auf den Progress der Erkrankung bei allen Patienten**

### **7.2.1 Einfluss des Alters auf den Progress der Erkrankung**

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Progress hat sich in der hier durchgeführten Studie weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse ergeben, dieser Umstand war auch in anderen Studien beschrieben worden (Öbek et al., 1999).

### **7.2.2 Einfluss des präoperativen PSA-Wertes auf den Progress der Erkrankung**

Ein signifikanter Einfluss des präoperativen PSA-Wertes auf den Progress ließ sich sowohl im univariaten Modell als auch im multivariaten Modell nachweisen, was den starken Einfluss des präoperativen PSA-Wertes unterstreicht. Ein signifikanter Unterschied zwischen den 3 PSA-Klassen, bezogen auf den Progress, ließ sich ebenfalls im univaria-

ten Modell nachweisen. Dies deckt sich mit den Resultaten anderer Studien (Pettus et al., 2004, Wieder, Soloway, 1998, Öbek et al., 1999, Sofer et al., 2002, Simon et al., 2006).

Der präoperative PSA-Wert lag im Median bei 11,25 ng/ml. Bei der Einteilung der Patienten in PSA-Klassen wies der größte Anteil der Patienten einen PSA-Wert > 4 bis 10 ng/ml auf. Über 50 % der Patienten hatten präoperativ einen PSA-Wert > 10 ng/ml, und 23 % der untersuchten Patienten hatten einen PSA-Wert > 20 ng/ml.

In einer Studie von Öbek et al. an Patienten mit positiven Schnitträndern lag der Anteil der Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert < 10 ng/ml bei 61 %, zwischen 10 und 20 ng/ml bei 24 % und > 20 ng/ml bei 15 % (Öbek et al., 1999). Dieser Vergleich weist darauf hin, dass die vorliegende Studie an einem Patientengut mit einer hohen Rate fortgeschrittener Tumoren durchgeführt wurde. Dadurch bestand durch diese hohen PSA-Werte für einen Großteil der Patienten schon ein höheres Progress-Risiko (Catalona, Smith, 1994).

### **7.2.3 Einfluss der Vorbehandlung/neoadjuvanten Therapie auf den Progress der Erkrankung**

In der vorliegenden Studie hatte die Vorbehandlung in der univariaten Analyse signifikanten Einfluss auf den Progress der Erkrankung, im multivariaten Modell aber nicht.

Von den 191 Patienten ohne Vorbehandlung erlitten 27,2 % einen Progress, bei den 27 Patienten mit Vorbehandlung stieg der Anteil auf fast die Hälfte (48,2 %) an.

Es ergab sich in der univariaten Analyse im hier untersuchten Patientengut ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Vorbehandlung und einem Samenblasenbefall bzw. einem tumorpositiven Absetzungsrand an den Samenblasen. Vorbehandelte Patienten hatten also häufiger einen Samenblasenbefall und positive Lymphknoten.

Die hier vorgelegten Ergebnisse stimmen gut mit Studien überein die zeigten, dass eine neoadjuvante Therapie keinen positiven Einfluss auf das Überleben aufweist (Öbek et al., 1999, Epstein et al., 2005).

### **7.2.4 Einfluss des klinischen Stadiums auf den Progress der Erkrankung**

Der Zusammenhang des klinischen Stadiums mit dem Progress der Erkrankung war im univariaten Modell signifikant, im multivariaten Modell jedoch nicht.

Die Mehrheit der Patienten hatte präoperativ einen cT2-Tumor. Öbek et al. hatten mehr Patienten in weniger fortgeschrittenen klinischen Stadien, sie stellten keinen signifikanten Einfluss des klinischen Stadiums mit einem Progress der Erkrankung fest (Öbek et al., 1999). Im Vergleich dazu zeigten die hier untersuchten Patienten eine Tendenz hin zu bereits klinisch lokal fortgeschrittenen Tumoren.

### **7.2.5 Einfluss des präoperativen Gleason-Scores auf den Progress der Erkrankung**

Der Zusammenhang zwischen Biopsie-Gleason-Score und Progress der Erkrankung war nicht signifikant. Möglicherweise liegt der Grund im relativ hohen Anteil von Patienten mit einem, präoperativ zu niedrig eingeschätzten, Gleason-Score von 2 – 4, so dass durch die Diskrepanz zwischen prä- und postoperativem Gleason-Score (24,1 % vs. 0,5 %) im hier untersuchten Patientengut kein sinnvoller Vergleich möglich ist. Auch bei Pettus et al. konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Biopsie-Gleason-Score und einem Progress hergestellt werden (Pettus et al., 2004). Öbek et al. hatten lediglich für einen Biopsie-Gleason-Score > 7 eine signifikant kürzere Zeit bis zum Progress nachgewiesen (Öbek et al., 1999).

### **7.3 Postoperative Daten, Einfluss der postoperativ festgestellten Tumorcharakteristika auf den Progress der Erkrankung**

#### **7.3.1 Zeitpunkt des Auftretens des biochemischen Progresses**

Der biochemische Progress manifestierte sich bei 60 % der Patienten innerhalb des ersten Jahres postoperativ: Der Zeitpunkt der Manifestation des Progresses lag im Median bei 8,4 Monaten. Der frühe Nachweis erhöhter PSA-Werte liegt vermutlich in der hohen Anzahl von Patienten mit hohen klinischen Stadien, Samenblasenbefall oder positiven Lymphknoten im untersuchten Krankengut begründet. Der frühe Progress stimmt gut mit den Studien von Sofer, Watson und Öbek überein (Sofer et al., 2002, Watson et al., 1996, Öbek et al., 1999).

In einer aktuellen Studie an schnittrandpositiven Patienten von Anfang 2006 wurde von einer Progress-Rate von 19 % berichtet. Die postoperative Nachbeobachtungszeit hatte im Schnitt 45,8 Monate betragen (Simon et al., 2006). Damit war die Progress-Rate deutlich niedriger bei einer längeren postoperativen Nachbeobachtung als in den hier vorgestellten Daten (Progress-Rate 29,8 %). Jedoch gab es in dieser Studie nur sehr wenige Patienten mit bereits klinisch lokal fortgeschrittenen Tumoren, und auch der präoperative PSA-Wert lag mit einem Median von 6 ng/ml deutlich unter dem Wert des hier untersuchten Patientenkollektivs.

Bei Ohori et al. betrug die Progress-Rate nach 5 Jahren 36 % für Patienten mit positiven Schnitträndern bei einer Beobachtungszeit von im Median 32 Monaten (Ohori et al., 1995). In der hier durchgeführten Untersuchung lag die hochgerechnete Progress-Rate nach 5 Jahren bei 57 %. Möglicherweise wären bei den hier untersuchten Patienten auch noch mehr Progressse manifest geworden, wenn die Beobachtungszeit länger gewesen

wäre. Epstein et al. hatten Progresse auch noch 10 Jahre postoperativ beobachtet (Epstein et al., 1996).

Wie bereits beschrieben, manifestierte sich im hier untersuchten Krankengut der biochemische Progress im Median nach 8,4 Monaten postoperativ (postoperative Beobachtungszeit im Median 26 Monate). Nach diesen 26 Monaten wurden noch 3 Rezidive nachgewiesen. Zur Zahl später Rezidive kann keine Aussage getroffen werden. Eine genauere Untersuchung, ob neben dem biochemischen Progress ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen vorlagen, wurde im Rahmen der hier vorgestellten Studie nicht durchgeführt. In Anlehnung an die in der Literatur genannten Daten bezüglich des Zeitpunktes und der Lokalisation des Progresses erlitten die Patienten, die hier untersucht wurden, jedoch vermutlich überwiegend ein entferntes, systemisches Rezidiv (Eastham, Scardino, 2002, Pound et al., 1999, Partin et al., 1994, Ferguson, Oesterling, 1994).

### **7.3.2 Einfluss des pathologischen Stadiums auf den Progress der Erkrankung**

Der Einfluss des pathologischen Stadiums auf den Progress war in der univariaten Analyse hoch signifikant. Im multivariaten Modell zeigte sich jedoch kein signifikanter Einfluss. Am höchsten war der Anteil der Patienten mit Progress im Stadium pT3b mit 54,1 %. Hier zeigte sich der ungünstige Einfluss des Samenblasenbefalls. Bei pT3a erlitten 21,3 % der Patienten einen Progress, im Stadium pT4 blieben 67,4 % ohne Progress. Von den Patienten im Stadium pT2 bekamen fast alle keinen Progress.

Ohori et al. berichteten, dass Patienten mit positiven Rändern, aber ohne extrakapsuläre Ausdehnung des Tumors, eine exzellente Prognose haben, nicht signifikant abweichend von der Prognose von Patienten mit organbeschränkten Tumoren. Sie vermuteten, dass die positiven Ränder bei diesen Patienten möglicherweise Artefakte waren und daher postoperativ keiner weiteren Therapie bedürften. Sie hatten bei ihrer Studie eine postoperative Nachbeobachtungszeit von im Median 32 Monaten (Ohori et al., 1995). Blute et al. wiesen in ihrer Studie an Patienten mit pT2-Tumoren und tumorpositiven Rändern eine 5-Jahre-progressfreie Zeit von 75 % nach (im Vergleich zu denen mit negativen Rändern mit 86 %, Unterschied signifikant). In dieser Untersuchung hatte die postoperative Nachbeobachtungszeit im Median 3,4 Jahre betragen (Blute et al., 1997). Bei Pettus et al. erlitt kein Patient mit tumorpositiven Rändern und einem pT2-Tumor einen Progress im Beobachtungszeitraum von im Median 53 Monaten (Pettus et al., 2004). In den hier präsentierten Daten betrug die Beobachtungszeit im Median 26 Monate. Damit lag sie nur etwa ein halbes Jahr unter der postoperativen Nachbeobachtungszeit von Ohori et al.

Die häufigste Lokalisation des positiven Randes ist bei pT2-Tumoren der Apex (Wieder, Soloway, 1998, Rosen et al., 1992, Watson et al., 1996, Epstein et al., 1993). Es wurde

aber wiederholt gezeigt, sowohl bei einem Patientengut mit Lymphknoten- oder Samenblasenbefall als auch ohne, dass ein apikal positiver Rand nicht unbedingt mit einem Progress assoziiert ist (Van den Ouden et al., 1993, Fesseha et al., 1997).

Auch im hier untersuchten Patientengut wies die überwiegende Anzahl der Patienten mit einem pT2-Tumor einen positiven Schnittrand am Apex auf, sowohl solitär als auch in Kombination mit anderen Lokalisationen.

Für Patienten mit pT3a-Tumoren im Prostatektomiepräparat betrug die Progressrate im hier untersuchten Kollektiv 21,3 %. Einschränkend zu erwähnen ist jedoch die relativ kurze Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten. Simon et al. ermittelten für schnittrandpositive Patienten mit einem pT3a-Tumor eine Progressrate von 39 % (Simon et al., 2006). Bei Vis et al. hatten 33,3 % der Patienten mit pT3a einen biochemischen Progress erlitten. Sie konnten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Progresses zwischen Patienten mit pT3a-Tumoren und solchen mit einem pT2-Tumor (Progress-Rate 28,9 %) feststellen (Vis et al., 2006). Öbek et al. hingegen ermittelten einen signifikanten Unterschied für Patienten mit oder ohne extrakapsuläre Tumorausdehnung hinsichtlich eines Progresses (Öbek et al., 1999). Auch Ohori et al. zeigten in ihrer Untersuchung, dass bei Patienten mit organbegrenzten Tumoren der Schnittrandstatus keine Rolle spielte. Positive Ränder spielten aber eine wichtige Rolle bei Patienten mit extrakapsulärer Tumorausdehnung, denn sie beeinflussten signifikant die Prognose bei Patienten mit postoperativen Gleason-Scores  $\leq 6$ . Bei höheren Gleason-Scores war die Prognose – unabhängig vom Schnittrandstatus – schlechter (Ohori et al., 1995).

### **7.3.3 Einfluss des Lymphknotenstatus auf den Progress der Erkrankung**

Der Einfluss des Lymphknotenbefalls auf den Progress der Erkrankung war in der univariaten Analyse signifikant, im multivariaten Modell allerdings nicht.

Möglicherweise liegt der Grund hierfür in der hormonellen Nachbehandlung der Patienten mit einem Lymphknotenbefall. Auch in anderen Studien war auf den signifikanten Einfluss eines Lymphknotenbefalls auf den Progress der Erkrankung hingewiesen worden (Epstein et al., 1993, Karakiewicz et al., 2005, Swindle et al., 2005).

Von den Patienten ohne Lymphknotenbefall erlitten 24,4 % einen Progress, bei denen mit positiven Lymphknoten manifestierte sich ein Progress bei 50 % der Patienten.

Der Anteil von über 20 % Patienten mit positiven Lymphknoten ist im Vergleich zu anderen Studien vergleichsweise hoch: Watson et al. berichteten von 10 % in ihrer Studie von 1996 (Watson et al., 1996). In der Untersuchung von Öbek et al. lag der Anteil der Patienten mit Lymphknotenbefall bei 6 %. Der Autor hatte auch Patienten mit klinisch lokal fort-

geschrittenen Tumoren in seine Studie eingeschlossen, der Anteil lag mit 3 % jedoch wesentlich niedriger als im hier untersuchten Patientengut (Öbek et al., 1999).

### **7.3.4 Einfluss des Samenblasenbefalls auf den Progress der Erkrankung**

Der Zusammenhang zwischen Samenblasenbefall und Progress war im univariaten und multivariaten Modell signifikant. Auch in anderen Studien war ein starker Einfluss des Samenblasenbefalls gezeigt worden (Epstein et al., 1993, Öbek et al., 1999, Sofer et al., 2002, Simon et al., 2006, Swindle et al., 2005).

Die Häufigkeit eines Samenblasenbefalls im untersuchten Krankengut lag mit 38,1 % etwas über in der Literatur genannten Häufigkeiten (Öbek et al., 1999, Watson et al., 1996). Bei der 5-Jahres-Rate für progressfreies Überleben für Patienten mit bzw. ohne Samenblasenbefall ergab sich für die Patienten ohne Samenblasenbefall eine Rate von 55 %, für die Patienten mit Samenblasenbefall von 29 %. Auch dieser Umstand zeigt den bereits erwähnten starken, prognostisch ungünstigen Einfluss einer Samenblasenbeteiligung.

### **7.3.5 Einfluss des postoperativen Gleason-Scores auf den Progress der Erkrankung**

Der Einfluss des postoperativen Gleason-Score auf den Progress war im univariaten Modell signifikant. Im multivariaten Modell bei Betrachtung aller Patienten hatte sich der postoperative Gleason-Score als nicht signifikant erwiesen. Im multivariaten Modell der 123 Patienten ohne positive Lymphknoten und Samenblasenbefall erwies er sich jedoch als knapp signifikant.

Ein starker Einfluss des postoperativen Gleason-Scores war auch in vielen anderen Studien, sowohl in uni- als auch in multivariaten Modellen, bereits gezeigt worden (Aydin et al., 2004, Ohori et al., 1995, Watson et al., 1996, Simon et al., 2006, Swindle et al., 2005). Bei Han et al. erlitten 43 % der schnittrandpositiven Patienten mit einem Gleason-Score 7 (aber ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall) einen biochemischen Progress (Han et al., 2001). Öbek et al. beschrieben einen signifikanten Zusammenhang zwischen postoperativem Gleason-Score > 7 und einem Progress sowohl im uni- als auch im multivariaten Modell (Öbek et al., 1999).

Postoperative Gleason-Scores 2 – 4 werden selten gesehen, bei dieser Diagnose ist davon auszugehen, dass der betroffene Patient durch die Operation geheilt wurde. Auch bei Gleason-Scores 5 – 6 kann in der Mehrheit der Fälle von einer kurativen Therapie ausgegangen werden. Tumoren mit einem postoperativen Gleason-Score 7 haben eine deutlich schlechtere Prognose als solche mit einem 6er Score. Ab Gleason-Score 7 ist mit einem prognostisch ungünstigen Gleason-Grad 4 zu rechnen. Wie bereits oben beschrieben,

macht es nun möglicherweise einen Unterschied, ob  $7=3+4$  oder  $7=4+3$ , je nach vorherrschendem Gleason-Grad 3 bzw. 4. Hierzu existieren diverse Studien mit unterschiedlichen Resultaten (Epstein et al., 2005). Im hier untersuchten Patientengut wurde auf diese Fragestellung auf Grund nur kleiner Patientenzahlen in den beiden Gruppen nicht näher eingegangen. Der überwiegende Anteil der Patienten (38,5 %) wies postoperativ – ebenso wie präoperativ – einen Gleason-Score 5 – 6 auf. Bei Zusammenfassung der beiden 7er-Gruppen wiesen 37,2 % der Patienten einen postoperativen Gleason-Score 7 auf (zum Vergleich: Präoperativ 19,9 %). Ein postoperativer Gleason-Score 2 – 4 wurde nur bei 1 Patienten diagnostiziert, präoperativ hatte der Anteil bei 24,1 % gelegen. Es imponierte eine Häufigkeit von 23,9 % beim postoperativen Gleason-Score 8 – 10 gegenüber einem präoperativen Anteil von 10,7 %. Öbek et al. hatten in ihrer Studie die folgende Verteilung: Gleason-Score 2 – 6: 28 %, 7: 42 %, 8 – 10: 30 % (Öbek et al., 1999). Bei Watson et al. sah die Verteilung so aus: 2 – 4: 0 %, 5 – 6: 23 %, 7: 41 % und 8 – 10: 36 % (Watson et al., 1996). Auch in den hier vorliegenden Daten war ein postoperativer Gleason-Score 2 – 4 die Ausnahme. Der Anteil eines Gleason-Scores 5 – 6 von 38,5 % war höher als in der Studie von Watson et al. mit 23 %, Öbek et al. fassten die Gruppen anders zusammen. Im hier untersuchten Krankengut hatten 37,2 % einen Gleason-Score 7, etwas weniger als bei Öbek und Watson. Gleiches gilt für den Anteil von 23,9 % bei einem Gleason-Score 8 – 10 (Öbek et al., 1999, Watson et al., 1996). So befinden sich die hier erhobenen Resultate im Einklang mit bereits veröffentlichten Ergebnissen.

Der Vergleich zwischen prä- und postoperativen Gleason-Scores zeigt deutlich die Verschiebung hin zu schlechteren Scores postoperativ. Dieses Phänomen wurde bereits in der Literatur beschrieben: Partin et al. zeigten eine Verschiebung zu niedrigeren Scores von prä- nach postoperativ von 30 %, zu höheren Scores hingegen von 70 %. Sie erklärten dieses Phänomen mit Fehlern bei der Probenentnahme, Unterschieden in der Fixationstechnik der untersuchten Präparate oder Quetschungsartefakten im Rahmen der Stanzbiopsie (Partin et al., 1993). Auch Watson et al. beschrieben eine Verschiebung zu höheren postoperativen Gleason-Scores (Watson et al., 1996).

Wenn Patienten mit Lymphknoten- oder Samenblasenbefall aus der Untersuchung ausgeschlossen wurden, hatten Epstein et al. in einer multivariaten Analyse einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Gleason-Score und einem Progress als auch mit einem Lokalrezidiv nachgewiesen (Epstein et al., 1996). Auch in der hier vorliegenden Untersuchung wurde der starke Einfluss des postoperativen Gleason-Scores in diesem Patientenkollektiv nachgewiesen.



### **7.3.6 Einfluss von Anzahl und Lokalisation der tumorpositiven Ränder auf den Progress der Erkrankung**

#### **Häufigkeit:**

In dem hier untersuchten Krankengut von 834 Patienten wies ein Anteil von 33,5 % in der pathologisch-histologischen Untersuchung einen positiven Schnitttrand auf. Dieser Anteil ist im Vergleich zu der aktuellen Studie von Vis et al. (23,5 %) höher, weil die hier untersuchten Patienten nicht selektiert worden waren (Vis et al., 2006). Dort hatten die Patienten einen niedrigeren präoperativen PSA-Wert und wiesen postoperativ überwiegend ein pathologisches Stadium pT2 auf (Vis et al., 2006).

Die hier ermittelte Rate tumorpositiver Ränder von 33,5 % liegt nahe bei den in der Übersichtsarbeit von Wieder und Soloway genannten 28 % (Wieder, Soloway, 1998). Öbek et al. hatten eine Rate von 30,5 % in ihrer Untersuchung (Öbek et al., 1999), Watson et al. von 34 % (Watson et al., 1996), Simon et al. von 37 % (Simon et al., 2006). Niedrigere Raten sind von Epstein et al. 1996 (16 %) und Rosen et al. (20 %) beschrieben worden, höhere von Epstein et al. in einer älteren Studie mit 41 % (Epstein et al., 1996, Rosen et al., 1992, Epstein et al., 1993).

#### **Anzahl: Solitäre positive Schnittländer**

Einen solitären tumorpositiven Rand wiesen 47,7 % der Patienten auf. Bei diesen 104 Patienten mit solitären positiven Absetzungsrändern war ein Befall des Apex mit 69,2 % die weitaus häufigste Lokalisation. Die Rate für solitäre laterale Ränder lag bei 14,4 %, am Blasenhals betrug sie 10,6 %. Ein solitärer positiver Absetzungsrand ventral, dorsal oder an den Samenblasen war seltener.

Ohori et al. zeigten in ihrer Studie, dass ein positiver Absetzungsrand am Apex Zeichen eines größeren Tumervolumens ist und nicht direkt mit einem Progress assoziiert sein muss. Sie vermuteten, dass unterschiedliche pathologische Bearbeitungsweisen in der apikalen Region des Prostata-Präparates zu unterschiedlichen Raten an positiven Rändern am Apex führten (Ohori et al., 1999).

Von den Patienten mit einem solitären positiven Rand erlitten 22,1 % der hier untersuchten Patienten einen biochemischen Progress. Bei einem solitären Schnitttrand am Apex betrug die Progress-Rate 16,7 %. Bei der gesonderten Betrachtung der Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall betrug die Progress-Rate bei einer Beobachtungszeit von im Median 26 Monaten 13,9 %. Die relativ niedrige Progress-Rate beim solitären apikalen Rand ist möglicherweise durch die kurze Beobachtungszeit bedingt.

Van den Ouden et al. hingegen beschrieben eine Progress-Rate von 0 % bei Patienten mit solitären apikalen Absetzungsrändern (Van den Ouden et al., 1993). Im Gegensatz

dazu wiesen Epstein et al. in ihrer Untersuchung nach, dass auch Patienten mit einem solitären apikalen Schnittrand signifikant eher einen Progress entwickelten als solche ohne positive Ränder (Epstein et al., 1993).

Bei Pettus et al. betrug die Progress-Rate, auch bei einem Kollektiv ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall, 21,4 % für solitäre Absetzungsråder am Apex, 26,3 % für solitäre nicht-apikale und 30,8 % für multiple Ränder (Pettus et al., 2004). Diese Ergebnisse sind durchaus vergleichbar mit den hier vorgestellten Daten.

Bei Vis et al. betrug die Progress-Rate für einen solitären apikalen Tumorrand 30,8 % (Vis et al., 2006). Karakiewicz et al. berichteten, dass die Diagnose eines positiven Randes in Kombination mit einem postoperativen Gleason-Score 7 – 10 oder positiven Lymphknoten synergistisch wirkte. Dieses Zusammenwirken erhöhte die negativen Effekte jedes einzelnen Risikofaktors (Karakiewicz et al., 2005). Bei Simon et al. und Sofer et al. bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Lokalisation des solitären positiven Randes (Simon et al., 2006, Sofer et al., 2002).

Watson et al. berichteten zu solitären Absetzungsråder von einer 0 %-Progress-Rate bei einem anterioren positiven Rand, apikal lag die Progress-Rate bei 25 %, posterior bei 29 % und posterolateral bei 45 %. In der multivariaten Analyse erwies sich die Lokalisation nicht als signifikanter Prädiktor eines Progress (Watson et al., 1996).

Fesseha et al. konnten keinen signifikanten Unterschied in der Progressrate zwischen Patienten mit einem solitären Rand am Apex und Patienten ohne positive Ränder nachweisen (Fesseha et al., 1997). Diese Studie war an Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall durchgeführt worden. Grossfeld et al. konnten in ihrer Untersuchung keinen Unterschied zwischen Patienten mit solitärem Apexbefall und einem positiven Schnittrand an anderer Lokalisation im Hinblick auf Progress oder postoperative Therapie nachweisen (Grossfeld et al., 2000). Auch im hier untersuchten Gesamtkollektiv war ein solitärer Apexbefall (im Gegensatz zu einem lateralen Tumorrand) seltener mit einem Progress verbunden. Stamey et al. wiesen auf ein sorgfältiges chirurgisches Vorgehen am Apex hin, um hier die Rate positiver Ränder zu minimieren (Stamey et al., 1990). Im hier untersuchten Patientengut hatte auch ein lateraler Absetzungsrand (solitär und multipel) signifikanten Einfluss auf den Progress genommen. Auch bei Van den Ouden et al. hatte sich ein positiver lateraler Absetzungsrand als signifikant Einfluss auf den Progress der Erkrankung nehmend gezeigt (Van den Ouden et al., 1993).

### **Multiple positive Schnittränder**

Der Einfluss der Anzahl positiver Ränder auf den Progress der Erkrankung war in der univariaten Analyse signifikant. In der multivariaten Analyse ließ sich kein signifikanter Einfluss der Anzahl befallener Ränder nachweisen.

Die 5-Jahres-progressfreie-Rate betrug für Patienten mit 1 positiven Schnittrand 48 %, für Patienten mit  $\geq 2$  positiven Rändern 39 %. Der Unterschied war im univariaten Modell knapp signifikant. Patienten mit 1 positiven Rand entwickelten seltener und später einen Progress als die anderen: 22 % gegenüber 37 % der Patienten mit  $\geq 2$  tumorpositiven Rändern. Der Unterschied war in der univariaten Analyse auch signifikant. In anderen Studien gingen multiple Absetzungsråder ebenso mit einem höheren Progress-Risiko einher als solitäre (Watson et al., 1996, Öbek et al., 1999, Lowe, Lieberman, 1997).

In der Gruppe mit multiplen positiven Rändern lag die Progress-Rate bei den Patienten mit positivem Absetzungsrand an den Samenblasen deutlich am höchsten (61,8 %), hier erlitt also die Mehrheit der Betroffenen einen Progress.

Bei den multiplen positiven Rändern stellte ebenfalls der Apex mit 69,3 % die häufigste Lokalisation für einen tumorpositiven Rand dar, gefolgt von lateral (45 %) und Blasenhals (27,5 %). Ein positiver Absetzungsrand ventral, dorsal oder an den Samenblasen war auch bei den multiplen Rändern seltener. Bei Öbek et al. war ebenfalls ein positiver Rand an Apex/Urethra mit 58,9 % der häufigste. Es folgten posterior (31 %), Blasenhals (17 %) und anterior (15 %). Ein lateraler Befall war mit 5 % die seltenste Lokalisation (Öbek et al., 1999). Bei Watson et al. hatten 40 % der Patienten einen positiven Rand apikal, 10 % anterior, 8 % am Blasenhals, 16 % posterolateral und 25 % posterior (Watson et al., 1996).

Ein signifikanter Einfluss auf den Progress ließ sich im univariaten Modell für multiple positive Schnittränder lateral und an den Samenblasen nachweisen.

In der multivariaten Analyse ließ sich ein signifikanter Einfluss eines multiplen positiven Randes lateral in der Gruppe der 123 Patienten ohne Lymphknoten- oder Samenblasenbefall nachweisen. Beim Gesamtkollektiv ergab keine multiple Lokalisation Signifikanz im multivariaten Modell. Der signifikante Einfluss der lateralen Lokalisation des positiven Randes war bereits in anderen Studien gezeigt worden (Van den Ouden et al., 1993, Watson et al., 1996).

#### **7.4 Nervensparende Operation und biochemischer Progress der Erkrankung**

Von den 218 untersuchten Patienten wurden 16 nervensparend operiert. Von diesen entwickelte keiner einen biochemischen Progress. Zu einem Patienten gab es keine Angaben, ob eine Nervensparung durchgeführt wurde. In verschiedenen Studien war bereits gezeigt worden, dass bei einem sorgfältig ausgewählten Patientengut die Tumorkontrolle durch Nervensparung nicht beeinträchtigt wird, und es auch nicht zu mehr tumorpositiven Schnitträndern kommt (Wieder, Soloway, 1998).

## **7.5 Art und Zeitpunkt einer postoperativen Therapie als mögliche Variablen mit Einfluss auf den Progress der Erkrankung**

Bislang gibt es keine Übereinstimmung in der Behandlung positiver Schnittränder. Die Therapieoptionen umfassen adjuvante Strahlentherapie, adjuvante Hormontherapie sowie kontrolliertes Zuwarten mit verzögerter Strahlen- oder Hormontherapie im Falle eines Progresses (Wieder, Soloway, 1998). Auch im hier untersuchten Krankengut erwies sich die postoperative Behandlung als schwierig zu beurteilen, da die Zuteilung der Patienten zu einem bestimmten Therapieverfahren nicht nach festgelegten Schemata zu erfolgen, sondern einer gewissen Willkür zu unterliegen scheint. Dass durch die postoperativ ausgewählte Behandlung bei den Patienten eine Selektion stattgefunden hat, ist zu beachten.

### **7.5.1 Analyse aller 216 untersuchten Patienten hinsichtlich der postoperativ durchgeführten Behandlung**

Bei Betrachtung aller 3 postoperativen Behandlungsmöglichkeiten und der Zuordnung der Patienten auf die jeweilige Behandlung schien die Auswahl keinem bestimmten Schema unterworfen zu sein. Das pathologische Stadium schien jedoch wichtigen Einfluss auf die Zuordnung zu den verschiedenen postoperativen Behandlungsverfahren zu nehmen.

### **7.5.2 Einfluss prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 139 Patienten ohne adjuvante Therapie**

Im Gesamtkollektiv aller Patienten bildete diese Gruppe ohne adjuvante Therapie gewissermaßen den natürlichen Krankheitsverlauf schnittrandpositiver Patienten ab.

Bei den 139 Patienten ohne adjuvante Therapie zeigten sich als präoperative Variablen, die im univariaten Modell einen signifikanten Einfluss auf den Progress nahmen, präoperativer PSA-Wert und das klinische Stadium. Der präoperative Gleason-Score nahm – wie bereits beschrieben – vermutlich wegen der großen Diskrepanz zu den postoperativ ermittelten Gleason-Scores keinen signifikanten Einfluss. In der multivariablen Analyse zeigte nur der präoperative PSA-Wert signifikanten Einfluss auf den Progress der Erkrankung. Bei Swindle et al. hatte sich in der multivariablen Analyse der präoperative PSA-Wert als signifikant Einfluss nehmend auf den Progress der Erkrankung erwiesen, sowohl wenn Patienten mit adjuvanter Therapie in das Modell eingeschlossen wurden als auch, wenn sie ausgeschlossen wurden. Das klinische Stadium nahm keinen signifikanten Einfluss (Swindle et al., 2005). Auch bei Karakiewicz et al. zeigte der präoperative PSA-Wert einen

signifikanten Einfluss auf den Progress, der Einfluss des klinischen Stadiums war nicht untersucht worden (Karakiewicz et al., 2005).

Bei den 139 Patienten ohne adjuvante Therapie zeigten sich als postoperative Variablen, die in der univariaten Analyse signifikanten Einfluss auf den Progress nahmen, pathologisches Stadium, postoperativer Gleason-Score, Lymphknotenstatus, Samenblasenbefall, Anzahl positiver Schnittränder, Lokalisation des positiven Randes lateral oder an den Samenblasen sowie solitär am Apex oder lateral. Wie schon erwähnt, hat ein positiver Schnittrand am Apex eine günstigere Prognose als beispielsweise lateral oder an den Samenblasen. Ein nicht-solitärer Absetzungsrand am Blasen Hals erreichte nicht ganz Signifikanzniveau. In der multivariablen Analyse zeigte der postoperative Gleason-Score Einfluss auf nicht ganz signifikantem Niveau.

Prognostisch günstige Einfluss-Variablen hinsichtlich eines Progresses waren in dieser Patientengruppe ein pathologisches Stadium pT2 oder pT3a, ein postoperativer Gleason-Score 5 – 6 oder ein solitärer positiver apikaler Schnittrand. Als prognostisch ungünstig erwiesen sich ein postoperativer Gleason-Score 7=4+3 oder 8 – 10, jegliche Samenblasenbeteiligung (als pathologisches Stadium oder als Lokalisation des positiven Randes) und ein Lymphknotenbefall. Tabelle 7.1 zeigt die Progress-Raten bei den jeweils untersuchten Variablen:

**Tabelle 7.1: Häufigkeit des Progresses in Abhängigkeit von der untersuchten Variable für die 139 Patienten ohne adjuvante Therapie**

Häufigkeit eines biochemischen Progresses	Variable
0 %	Positiver Schnittrand solitär ventral/dorsal
5,13 %	pT2
11,86 %	Positiver Schnittrand solitär apikal
13,64 %	Gleason-Score 5 – 6
14,85 %	Ohne Samenblasenbefall
16,67 %	Positiver Schnittrand solitär Blasen Hals
17,5 %	1 positiver Schnittrand
21,42 %	pT3a
22,6 %	Ohne Lymphknotenbefall
26,26 %	Positiver Schnittrand nicht-solitär apikal
30,77 %	Gleason-Score 7=3+4
40,68 %	≥ 2 positive Schnittränder
40,74 %	Positiver Schnittrand nicht-solitär dorsal
42,86 %	Positiver Schnittrand nicht-solitär Blasen Hals/ventral

Häufigkeit eines biochemischen Progresses	Variable
42,86 %	Positiver Schnittrand nicht-solitär lateral
44,44 %	Positiver Schnittrand solitär lateral
46,67 %	pT4
47,37 %	Oberflächlicher Samenblasenbefall
50 %	Gleason-Score 7=4+3
52,17 %	Gleason-Score 8 – 10
58,62 %	pT3b
66,67 %	Positiver Schnittrand solitär Samenblasen
73,68 %	Tiefer Samenblasenbefall
81,82 %	Lymphknotenbefall
85,71 %	Positiver Schnittrand nicht-solitär Samenblasen

Aus den Daten lässt sich erkennen, dass die überwiegende Anzahl der Patienten mit einem pathologischen Stadium pT2 auch ohne adjuvante Therapie keinen Progress erlitt. Niemand von diesen Patienten wurde einer adjuvanten Hormon- oder Strahlentherapie unterzogen. Daraus lässt sich folgern, dass für Patienten mit einem pT2-Tumor trotz positiver Schnittränder die Prognose sehr gut ist. Darüber hinaus zeigten die Patienten dieser Gruppe mit solitären positiven apikalen Tumorrändern, einem Gleason-Score 5 – 6 und einem pathologischen Stadium pT3a ein moderates Risiko für einen Progress. Für solche Patienten stellt eine adjuvante Strahlentherapie möglicherweise eine Übertherapie dar; engmaschige PSA-Kontrollen wären eine sinnvolle Alternative (Lennernäs et al., 2003). Auch wenn die Rate schwerer Nebenwirkungen gering ist (Bottke et al. 2004), kann die Strahlentherapie doch schwerwiegende Nebenwirkungen haben. Daher muss der mögliche Vorteil für jeden Patienten individuell überlegt werden (Lennernäs et al., 2003). Einschränkend zu erwähnen ist die kurze Beobachtungszeit der hier vorliegenden Studie sowie die Definition des biochemischen Progresses ab einem PSA-Wert von  $\geq 0,4$  ng/ml. Vis et al. berichteten von einer Progress-Rate von 28,9 % bei Patienten mit einem pT2-Tumor, hatten jedoch auch eine postoperative Beobachtungszeit von im Median 7 Jahren und einen niedrigeren PSA-Wert als Grenzwert festgelegt (Vis et al., 2006).

### **7.5.3 Einfluss prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 43 Patienten mit adjuvanter Hormontherapie**

Diese Patientengruppe ist charakterisiert durch ungünstige postoperative Variablen: Hohe Raten an Samenblasenbefall und positiven Lymphknoten. Deren starker Einfluss treibt die Prognose und überdeckt den Einfluss anderer Variablen. So nahm keine präoperative

Variable im univariaten Modell Einfluss auf den Progress und zeigte sich als einzige postoperative Variable, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf den Progress nahm, der Samenblasenbefall. In der multivariaten Analyse erwies sich nur der präoperative PSA-Wert als signifikant.

Trotz des prognostisch ungünstigen Einfluss des Lymphknotenbefalls blieben 50 % der Patienten ohne Lymphknotenbefall progressfrei, während mit Lymphknotenbefall 58,1 % keinen Progress erlitten.

Bei allen nicht solitären positiven Rändern blieben 53,3 % bis 57,1 % der Patienten ohne Progress. Am schlechtesten sah es für Patienten mit positivem dorsalen Absetzungsrand oder an den Samenblasen aus, hier erlitten jeweils 50 % einen Progress.

In einer älteren Studie von 1997 schrieben Lowe und Lieberman, dass sie für Patienten mit pT3a-Tumoren eine adjuvante Strahlentherapie favorisierten, während sie für Patienten mit Samenblasenbefall oder positiven Lymphknoten eine adjuvante Therapie mit LHRH-Agonisten empfahlen (Lowe, Lieberman, 1997). Sengupta et al. zeigten in einer aktuellen Studie, die auch schnittrandpositive Patienten einschloss, dass die Zeit von einem biochemischen Progress bis zu einer klinisch manifesten Metastasierung bei adjuvant hormonell behandelten Patienten im Median 23,3 Monate beträgt (Sengupta et al., 2006).

#### **7.5.4 Einfluss prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 34 Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie**

Die Therapiegruppe „adjuvante Strahlentherapie“ ist charakterisiert durch eine hohe Anzahl an Patienten der pathologischen Stadien pT3a und pT4, mit gut bis mittelmäßig differenzierten Tumoren, ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall und eher mit multiplen positiven Absetzungsändern.

Bei den Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie nahm in der univariaten Analyse keine präoperative Variable signifikanten Einfluss auf den Progress. Der präoperative PSA-Wert zeigte einen gewissen Einfluss, erreichte jedoch kein Signifikanz-Niveau. Gut übereinstimmend mit diesem Ergebnis ist eine Studie von Kamat et al.: Dort wurde der präoperative PSA-Wert bei Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie als signifikant Einfluss nehmend auf den Progress der Erkrankung ermittelt (Kamat et al., 2003).

Bei den 34 Patienten gab es weder im uni- noch im multivariaten Modell eine postoperative Variable, die signifikanten Einfluss auf den Progress der Erkrankung nahm.

Am höchsten war der Anteil der Patienten mit Progress im Stadium pT3a mit 23,1 %. Im Stadium pT3b erlitten lediglich 20 % der Patienten (trotz des Samenblasenbefalls) einen Progress, bei pT4 sank der Anteil auf 12,5 %.

Am höchsten war der die Progress-Rate bei einem Gleason-Score 7=4+3 mit 21,4 %. Ohne Lymphknotenbefall blieben über 80 % der Patienten progressfrei, mit Lymphknotenbefall blieben 75 % ohne Progress. Ohne Samenblasenbefall blieben 88,9 % der Patienten progressfrei, mit tiefem Befall hingegen erlitten 33,3 % einen Progress.

Sowohl mit nur 1 positiven Schnittrand als auch mit  $\geq 2$  positiven Absetzungsrändern blieb die Mehrheit progressfrei (77,8 % bzw. 84 %).

Ein solitärer positiver Absetzungsrand am Apex führte bei 75 % der Patienten zu keinem Progress. Auch bei nicht adjuvant strahlentherapierten Patienten war die Progress-Rate bei solitärem apikalem Tumorrang niedrig. Wie bereits in verschiedenen Studien gezeigt wurde, muss ein positiver Absetzungsrand am Apex nicht zwangsläufig zu einem Progress führen (Van den Ouden et al., 1993, Ohori et al., 1999).

Insgesamt zeigte sich, dass die Indikation für eine adjuvante Strahlentherapie vor allem bei schnittrandpositiven Patienten mit multiplen tumorpositiven Rändern und einem pathologischen Stadium pT4 (also einem Blasenhalbsbefall) gestellt wurde, der Samenblasenbefall schien keine Indikation zu sein.

Verschiedene ältere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass eine adjuvante Strahlentherapie die Tumorkontrolle verbessert (Paulson et al., 1990, Meier et al., 1992). In einer Übersichtsarbeit von Lennernäs et al. aus dem Jahre 2003 wurde berichtet, dass eine Strahlentherapie die lokale Tumorkontrolle zu verbessern scheint, vor allem bei pT3- und pT4-Tumoren mit Samenblasenbeteiligung und/oder positiven Schnitträndern und/oder hohen Gleason-Scores sowie bei einem Lokalrezidiv. Eine Verbesserung des Überlebens scheint sie jedoch nicht zu bewirken (Lennernäs et al., 2003).

In einer Studie von Leibovich et al. betrug die 5-Jahre-progressfreie-Rate für Patienten mit solitärem tumorpositiven Rand und pathologischem Stadium pT2 ohne positive Lymphknoten nach adjuvanter Strahlentherapie 88 %. Die Kontrollgruppe ohne adjuvante Strahlentherapie erreichte lediglich 59 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate war hingegen für beide Gruppen gleich. Die Beobachtungszeit betrug im Median 2,4 Jahre (Leibovich et al., 2000). Im hier untersuchten Patientengut betrug die hochgerechnete Rate für die 5-Jahre-progressfreie-Zeit für Patienten mit einem pT2-Tumor 94,9 % (bei einer Nachbeobachtungszeit von im Median 26 Monaten). Diese Patienten waren alle keiner adjuvanten Therapie unterzogen worden. Dieses günstigere Resultat lässt sich nicht genau begründen. Möglicherweise liegt die Ursache im hier gewählten PSA-Grenzwert von 0,4 ng/ml, Leibovich et al. hatten eine Grenze von 0,2 ng/ml für einen biochemischen Progress festgelegt. Bolla et al. stellten in einer kürzlich publizierten Studie fest, dass eine adjuvante Strahlentherapie das biochemisch-progressfreie Überleben und die lokale Kontrolle bei Patienten mit tumorpositiven Schnitträndern verbessert (Bolla et al., 2005). Auch bei Vargas et al. verbesserte eine adjuvante Strahlentherapie das biochemische Outcome bei Patienten



mit prognostisch ungünstigen Faktoren wie extrakapsulärer Ausdehnung des Tumors, Samenblasenbefall oder positiven Schnitträndern. Diese Studie war an Patienten ohne Lymphknotenbefall durchgeführt worden (Vargas et al., 2005).

Grossfeld et al. formulierten 2000 ein Entscheidungsmodell für schnittrandpositive Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall, welches eine adjuvante Strahlentherapie mit kontrolliertem Zuwarten und verzögerter Strahlentherapie verglich: Sie empfahlen eine adjuvante Strahlentherapie für Patienten mit gut oder mittelmäßig differenzierten Tumoren, ohne Samenblasenbefall sowie mit multiplen positiven Schnitträndern. Bei solitären Rändern empfahlen sie hingegen kontrolliertes Zuwarten (Grossfeld et al., 2000). Im hier untersuchten Patientengut konnte beobachtet werden, dass diese Empfehlung in weiten Teilen in die Praxis umgesetzt wurde.

#### **7.5.5 Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall:**

##### **Einfluss prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 101 Patienten ohne adjuvante Therapie**

Betrachtet man aus der Gruppe der Patienten ohne Lymphknoten- oder Samenblasenbefall diejenigen 101 ohne adjuvante Therapie, so stellen diese Patienten gewissermaßen den natürlichen Krankheitsverlauf schnittrandpositiver Patienten ohne die Hochrisikofaktoren Lymphknoten- oder Samenblasenbefall dar.

Diese Patientengruppe ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall entwickelte deutlich seltener einen Progress als die Patienten mit einem Befall (15 % vs. 48 %). Auch wenn das hochgerechnete 5-Jahres progressionsfreie Intervall sich kaum voneinander unterschied (41 % vs. 34 %), war der Unterschied zwischen den Gruppen doch deutlich signifikant. Hier zeigte sich zusammenfassend der prognostisch ungünstige Einfluss sowohl positiver Lymphknoten als auch einer Samenblasenbeteiligung, so dass für ein Patientenkollektiv ohne diese prognostisch ungünstigen Diagnosen eine separate Analyse der postoperativen Behandlung durchgeführt wurde.

Die Patientengruppe ist schon per definitionem prognostisch günstig (ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall). Sie weist eine große Anzahl an Patienten mit klinisch organbegrenzten Tumoren auf. Außerdem finden sich in dieser Gruppe alle 39 Patienten des untersuchten Kollektivs mit der seltenen Diagnose positiver Schnittrand und pathologisches Stadium pT2. Darüber hinaus ist diese Gruppe gekennzeichnet durch viele Patienten mit einem pathologischen Stadium pT3a, günstigem postoperativen Gleason-Score, überwiegend mit nur einem solitären positiven Tumorrand sowie einer häufigen Lokalisation des positiven Randes apikal.

Bei diesen 101 Patienten nahm der präoperative PSA-Wert als Zeichen fortgeschrittener Tumoren in der univariaten Analyse Einfluss auf den Progress, das klinische Stadium zeigte einen Einfluss auf nicht ganz signifikantem Niveau. Der signifikante Einfluss des präoperativen PSA-Wertes war bereits in anderen Studien beschrieben worden (Pettus et al., 2004, Wieder, Soloway, 1998, Sofer et al., 2002, Simon et al., 2006).

Von den postoperativen Variablen nahm in der univariaten Analyse ein positiver lateraler Absetzungsrand (sowohl solitär als auch multipel) signifikanten Einfluss auf den Progress der Erkrankung. Pathologisches Stadium und postoperativer Gleason-Score zeigten Einfluss auf nicht ganz signifikantem Niveau. Der signifikante Einfluss der lateralen Lokalisation des positiven Schnittrandes war bereits in anderen Studien beschrieben worden (Van den Ouden et al., 1993, Watson et al., 1996). Die fehlende Signifikanz anderer Variablen kann durch die kleine Fallzahl bedingt sein.

In der multivariaten Analyse erwiesen sich als Variablen, die signifikanten Einfluss auf den Progress zeigten, Vorbehandlung und Lokalisation des positiven Schnittrandes lateral.

Die Progress-Rate lag sogar bei klinisch fortgeschrittenen Tumoren unter 30 %. Knapp 60 % der Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert > 20 ng/ml erlitten keinen biochemischen Progress. In den anderen beiden PSA-Klassen blieben jeweils fast 90 % der Patienten ohne Progress. In beiden Klassen des präoperativen Gleason-Scores (2 – 6 und 7 – 10) blieben jeweils über 80 % der Patienten progressfrei.

Hinsichtlich des pathologischen Stadiums war der Anteil der Patienten mit Progress im Stadium pT3a mit 21,4 % am größten. Im Stadium pT2 erlitten lediglich 5,1 % einen Progress, im Stadium pT4 betrug der Anteil 16,7 %.

Die Progress-Rate nahm mit steigendem Gleason-Score zu, am höchsten war die Rate mit knapp einem Drittel der Patienten bei einem Gleason-Score von 8 – 10.

Sowohl mit nur 1 positiven Schnittrand als auch mit  $\geq 2$  positiven Absetzungsrändern blieben jeweils über 80 % progressfrei.

Bei allen nicht solitären positiven Schnitträndern erlitt die Mehrheit der Patienten keinen Progress, der größte Anteil der Patienten mit Progress fand sich bei denjenigen mit einem positiven Absetzungsrand lateral (27,3 %).

Ein solitärer positiver Absetzungsrand am Apex führte bei fast 90 % der Patienten zu keinem Progress. Die Signifikanz des lateralen positiven Schnittrandes im Hinblick auf einen Progress deutet daraufhin, dass eine derartige Diagnose die Einleitung einer adjuvanten Therapie nach sich ziehen sollte.

Wie bereits erwähnt, formulierten Grossfeld et al. ein Entscheidungsmodell. Dieses Modell sah eine adjuvante Strahlentherapie für Patienten mit einem Gleason-Score < 8, multiplen positiven Schnitträndern und ohne Samenblasenbefall vor. Kontrolliertes Zuwarten wurde empfohlen für Patienten mit präoperativen PSA-Werten < 15 ng/ml und mit solitärem posi-

tiven Rand (Grossfeld et al., 2000). Diese Empfehlungen wurden im hier untersuchten Krankengut weitgehend umgesetzt.

Wie schon vorher beschrieben, berichteten Ohori et al., dass Patienten mit positiven Schnitträndern, aber ohne extrakapsuläre Ausdehnung des Tumors, eine exzellente Prognose haben, die nicht signifikant abweicht von der Prognose von Patienten mit organbeschränkten Tumoren. Sie vermuteten, dass diese Patienten postoperativ möglicherweise keiner weiteren Therapie bedürften (Ohori et al., 1995). Bei Pettus et al. erlitt kein Patient mit tumorpositiven Rändern und einem pT2-Tumor einen Progress (Pettus et al., 2004). Die Studie von Pettus et al. war an einem Patientenkollektiv ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall durchgeführt worden. Auch bei den Patienten der hier vorgestellten Studie mit einem pT2-Tumor war die Prognose mit einer hochgerechneten Progress-Rate von lediglich 5,1 % und einer Rate von 95 % für die progressfreie Zeit sehr gut, wobei einschränkend die kurze postoperative Beobachtungszeit zu erwähnen ist.

Nahezu 90 % der Patienten mit postoperativen Gleason-Scores 5 – 6 und 7=3+4 blieben ohne Progress. Epstein et al. hatten gezeigt, dass bei Gleason-Scores 5 – 6 in der Mehrheit der Fälle von einer kurativen Therapie ausgegangen werden kann (Epstein et al., 2005). Dies wird durch das Ergebnis der vorliegenden Studie bestätigt. Epstein et al. beschrieben jedoch auch, dass Tumoren mit postoperativem Gleason-Score 7 eine deutlich schlechtere Prognose haben als solche mit einem 6er Score (Epstein et al., 2005). Diese Feststellung konnte bei den hier untersuchten 101 Patienten nicht bestätigt werden.

#### **7.5.6 Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall: Einfluss prä- und postoperativer Variablen auf den biochemischen Progress bei den 22 Patienten mit adjuvanter Therapie**

Da nur 1 Patient adjuvant hormonell behandelt wurde, sind die Therapiegruppen adjuvante Hormon- oder Strahlentherapie zusammengefasst worden. Dennoch blieb die betrachtete Patientengruppe mit 22 sehr klein, wodurch die statistische Auswertung schwierig wurde, so dass dadurch möglicherweise keine untersuchte prä- oder postoperative Variable im univariaten Modell signifikanten Einfluss auf den Progress nahm. Die Patientengruppe war charakterisiert durch klinisch überwiegend organbegrenzte Tumoren, multiple tumorpositive Ränder und postoperative Gleason-Scores  $\geq 7$ . Aufgrund der kleinen Patientenanzahl wurde auf eine ausführlichere Beschreibung verzichtet.

### **7.5.7 Betrachtung des Progresses der Erkrankung bei allen untersuchten Patienten im Hinblick auf die postoperative Behandlung**

Wenn man alle 3 Therapiegruppen untereinander vergleicht, betrugen die 5-Jahres-Raten für die progressfreie Zeit ohne adjuvante Therapie 21 %, bei adjuvanter Hormontherapie 48 % und bei adjuvanter Strahlentherapie 76 %. Dabei ist es jedoch schwierig zu differenzieren, ob die jeweils durchgeführte Behandlung oder die Auswahl der Patienten die progressionsfreie Zeit bestimmte.

In der Literatur wurden 5-Jahre-progressfreie-Zeit-Raten von 80 % bis 100 % beschrieben (Wieder, Soloway, 1998). In älteren Studien von Paulson et al. (Paulson et al., 1990) und Meier et al. (Meier et al., 1992) wurde eine statistisch signifikante Verbesserung im krankheitsfreien Überleben für Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie gezeigt. Bei Bolla et al. betrug die 5-Jahres-Rate für progressfreie Zeit 76,2 % bei schnittrandpositiven Patienten mit einer adjuvanten Strahlentherapie vs. 48,3 % bei einer Wait and watch-Strategie, der Unterschied war statistisch hoch signifikant. Für das Gesamt-Überleben konnte jedoch kein signifikanter Unterschied belegt werden (Bolla et al., 2005). Bei Vargas et al. betrug die 5-Jahres-Rate für progressfreie Zeit für schnittrandpositive Patienten ohne adjuvante Strahlentherapie 27 %, mit adjuvanter Strahlentherapie hingegen 64 % (bei Patienten ohne Lymphknotenbefall). Dieser Unterschied war auch im multivariaten Modell signifikant (Vargas et al., 2005).

Ein Vorteil hinsichtlich des Gesamt-Überlebens konnte mit adjuvanter Strahlentherapie nicht nachgewiesen werden (Wieder, Soloway, 1998). Im Vergleich zwischen adjuvanter und verzögerter Strahlentherapie gibt es widersprüchliche Resultate, welche der beiden Optionen zu günstigeren Ergebnissen führt (Wieder, Soloway, 1998). So berichteten McCarthy et al. etwa, dass es in ihrer Untersuchung bei Patienten mit tumorpositiven Rändern und postoperativ nicht nachweisbarem PSA-Wert keinen Unterschied machte, ob die Strahlentherapie sofort oder verzögert bei ansteigendem PSA-Wert (oberhalb der Nachweisgrenze von 0,6 ng/ml) eingeleitet wurde. Patienten mit postoperativ konstant erhöhten PSA-Werten sprachen jedoch schlechter auf eine Strahlentherapie an, vermutlich auf Grund okkulten Fernmetastasen oder größerer Tumorlast (McCarthy et al., 1994).

Wie bereits beschrieben, betrug in einer Studie von Leibovich et al. die 5-Jahre-progressfreie-Rate für Patienten mit einem solitären tumorpositiven Rand und pathologischem Stadium pT2 ohne positive Lymphknoten nach adjuvanter Strahlentherapie 88 %. Die Kontrollgruppe ohne adjuvante Strahlentherapie erreichte lediglich 59 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate war hingegen für beide Gruppen gleich. Die postoperative Beobachtungszeit betrug im Median 2,4 Jahre (Leibovich et al., 2000). Im hier untersuchten Krankengut betrug die hochgerechnete Rate für die 5-Jahre-progressfreie-Zeit für Patienten

mit einem pT2-Tumor 94,9 % (bei einer Nachbeobachtungszeit von im Median 26 Monaten). Diese Patienten waren alle keiner adjuvanten Therapie unterzogen worden. Das günstigere Resultat lässt sich nicht genau begründen. Möglicherweise liegt die Ursache im hier gewählten PSA-Grenzwert von 0,4 ng/ml für einen biochemischen Progress, Leibovich et al. hatten eine Grenze von 0,2 ng/ml festgelegt.

Han et al. gaben zu bedenken, dass eine adjuvante Strahlentherapie nicht alle Tumorzellen auslöschen kann, wenn der Tumor bereits weit gestreut hat. Sie fanden heraus, dass bei Patienten mit einem postoperativen Gleason-Score 7 und ohne Lymphknoten- oder Samenblasenbefall ein isoliertes Lokalrezidiv selten war und frühere Bemühungen um eine unverzügliche Einleitung einer adjuvanten Bestrahlung in vielen Fällen erfolglos blieben. Lediglich 34 % der Betroffenen waren 5 Jahre nach der Strahlentherapie noch frei von einem biochemischen Progress (Han et al., 2001). Auch Simon et al. gaben zu bedenken, dass ein Großteil der schnittrandpositiven Patienten mit einer adjuvanten Therapie möglicherweise übertherapiert wird, wenn die Rezidiv-Rate relativ niedrig ist (in ihrer Studie 19 %) (Simon et al., 2006). Ähnlich argumentierten Vis et al.: Sie stellten zwar einen signifikanten Zusammenhang zwischen positiven Rändern und einem Progress her, jedoch war die Rezidivrate niedrig. Zwei Drittel der schnittrandpositiven Patienten blieben krankheitsfrei während der postoperativen Beobachtungszeit von im Median 7 Jahren (Vis et al., 2006).

Kamat et al. hatten in ihrem Patientengut eine 5- und 10-Jahre-progressfreie-Rate von 90,2 % bzw. 87,9 % für Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie bei einer postoperativen Beobachtungszeit von im Median 84,5 Monaten. Von den Patienten erlitten 9,7 % einen biochemischen Progress nach der Strahlentherapie nach einem medianen Intervall von 31 Monaten. Ihre Patienten hatten pathologische Stadien von pT2 bis pT4, waren jedoch – im Gegensatz zum hier untersuchen Patientenkollekt – alle ohne positive Lymphknoten (Kamat et al., 2003). Bei Zietman et al. lag bei adjuvanter Bestrahlung die Rate für die 5-Jahre-progressfreie-Zeit bei 64 % bei Patienten mit pT3-Tumoren, positiven Rändern, aber ohne positive Lymphknoten. Hier hatte die Beobachtungszeit im Median 22 Monate betragen (Zietman et al., 1993). Bei Anscher und Prosnitz konnte die Inzidenz eines Lokalrezidivs für schnittrandpositive Patienten von 20 % bei Ausbleiben einer adjuvanten Bestrahlung auf 6 % mit adjuvanter Bestrahlung reduziert werden. Ein Vorteil hinsichtlich der Entwicklung von Fernmetastasen oder eines krankheitsfreien Überlebens konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Anscher, Prosnitz, 1987).

Sengupta et al. zeigten in einer aktuellen Studie, die auch schnittrandpositive Patienten einschloss, dass die Zeit vom biochemischen Progress bis zur klinisch manifesten Metastasierung bei adjuvant hormonell behandelten Patienten lang ist (Sengupta et al., 2006). Die Datenlage zu einer adjuvanten Hormontherapie bei schnittrandpositiven Patienten ist

jedoch spärlich. Pound et al. berichteten, dass bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach RP die Zeit bis zur Entwicklung von Metastasen 8 Jahre betrug. Nach einer Metastasierung vergingen bis zum tumorbedingten Tod weitere 5 Jahre (Pound et al., 1999). Dieser lange Zeitraum überschreitet die postoperative Beobachtungszeit der hier vorliegenden Studie.

#### **7.5.8 Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall:**

##### **Betrachtung des Progresses der Erkrankung im Hinblick auf die postoperative Behandlung**

Unterscheidet man die Patienten danach, ob sie eine adjuvante Therapie oder keine adjuvante Therapie bekamen, so betrugen die 5-Jahres-Raten für die progressfreie Zeit 80 % bzw. 0 %. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Auch hier ist es jedoch wieder schwierig zu differenzieren, ob die jeweils durchgeführte Behandlung oder die Auswahl der Patienten die progressionsfreie Zeit bestimmte. Diese 5-Jahres-Raten können nur sehr grobe Näherungen angeben, die eine genauere Betrachtung der untersuchten Variablen nicht einschließen.

Bei Vargas et al. betrug die 5-Jahres-Rate für progressfreie Zeit für schnittrandpositive Patienten ohne adjuvante Strahlentherapie 27 %, mit adjuvanter Strahlentherapie hingegen 64 % (bei einem Patientengut ohne Lymphknotenbefall). Dieser Unterschied war auch im multivariaten Modell signifikant (Vargas et al., 2005). Ein Vergleich mit dieser Studie ist schwierig, da im hier vorliegenden Patientengut adjuvante Hormon- und Strahlentherapie zusammengefasst wurden. Außerdem war die Fallzahl mit 22 bereits sehr klein, so dass auf eine ausführliche statistische Analyse verzichtet wurde.

Zietman et al. berichteten von einer Rate von 77 % für die 5-Jahre-progressfreie-Zeit bei Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall bei Anwendung einer adjuvanten Therapie (Zietman et al., 1993). Diese Rate ist durchaus vergleichbar mit den hier vorgestellten Ergebnissen.

In der Patientengruppe ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall befanden sich alle 39 Patienten des Gesamtkollektivs mit einem pathologischen Stadium pT2 sowie eine große Anzahl an Patienten mit einem pT3a-Tumor. Wie schon erwähnt, schrieben Otori et al., dass Patienten mit positiven Schnitträndern, aber ohne extrakapsuläre Ausbreitung des Tumors, eine exzellente Prognose haben. Sie vermuteten, dass diese Patienten postoperativ möglicherweise keiner weiteren Therapie bedürften (Otori et al., 1995). Bei Pettus et al. erlitt kein Patient mit tumorpositiven Rändern und einem pT2-Tumor einen Progress (Pettus et al., 2004). Die Studie von Pettus et al. war an einem Patientenkollektiv ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall durchgeführt wor-

den. Auch bei den Patienten der hier vorgestellten Studie mit einem pT2-Tumor war die Prognose mit einer hochgerechneten Progress-Rate von lediglich 5,1 % und einer Rate von 95 % für die progressfreie Zeit gut, wobei einschränkend die kurze postoperative Beobachtungszeit zu erwähnen ist.

Für Patienten mit einem pT3a-Tumor betrug die Progressrate 22,1 % im hier untersuchten Kollektiv der 123 Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall. Simon et al. ermittelten für schnittrandpositive Patienten mit einem pT3a-Tumor eine Progressrate von 39 % (Simon et al., 2006). Bei Vis et al. hatten 33,3 % der Patienten mit pT3a einen biochemischen Progress (Vis et al., 2006).

Fast 90 % der Patienten mit postoperativen Gleason-Scores 5 – 6 und 7=3+4 blieben ohne Progress. Epstein et al. hatten gezeigt, dass bei einem Gleason-Score 5 – 6 in der Mehrheit der Fälle von einer kurativen Therapie ausgegangen werden kann (Epstein et al., 2005). Dies wird durch das Ergebnis der vorliegenden Studie bestätigt. Epstein et al. beschrieben jedoch auch, dass Tumoren mit einem postoperativen Gleason-Score 7 eine deutlich schlechtere Prognose haben als solche mit einem 6er Score (Epstein et al., 2005). Diese Feststellung konnte bei den hier untersuchten 123 Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall nicht bestätigt werden.

Für Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbeteiligung mit nur 1 positiven Schnittrand war die Progress-Rate mit 13,9 % recht niedrig. Die Progress-Rate bei einem solitären positiven Schnittrand am Apex lag bei den Patienten ohne Lymphknoten- oder Samenblasenbefall bei 13 %. Das ist im Vergleich mit anderen Studien niedrig: Bei Pettus et al. betrug die Progress-Rate, auch bei einem Kollektiv ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall, 21,4 % für solitäre apikale Absetzungsränder (Pettus et al., 2004). Bei Vis et al. betrug die Progress-Rate für einen solitären positiven Schnittrand am Apex 30,8 % (Vis et al., 2006). Watson et al. berichteten zu solitären Absetzungs-rändern von einer 25 %-Progress-Rate bei einem apikalen positiven Rand (Watson et al., 1996). Van den Ouden et al. hingegen beschrieben sogar eine Progress-Rate von 0 % bei Patienten mit solitären apikalen Absetzungs-rändern (Van den Ouden et al., 1993).

In einer aktuellen Studie von Simon et al. gaben diese bedenken, dass ein Großteil der schnittrandpositiven Patienten mit einer adjuvanten Therapie möglicherweise übertherapiert wird, wenn die Rezidiv-Rate (in ihrer Studie 19 %) relativ niedrig ist (Simon et al., 2006). Die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung mit einer Progress-Rate von 14,6 % bei Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall befinden sich durchaus im Einklang mit diesen Daten. Aufgrund der niedrigen Progress-Rate wäre diesem Patientengut postoperativ eher zu engmaschigen PSA-Kontrollen zu raten, wie es auch in einer Arbeit von Lennernäs et al. empfohlen wird (Lennernäs et al., 2003).

Einschränkend ist an dieser Stelle jedoch auch wieder die relativ kurze postoperative Beobachtungszeit der hier vorgestellten Studie zu erwähnen.

Bei den 123 Patienten ohne positive Lymphknoten oder Samenblasenbefall zeigte sich als einzige prä- bzw. postoperative Variable, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf den Progress nahm, das pathologische Stadium. Im multivariaten Modell nur dieser 123 Patienten erwiesen sich der postoperative Gleason-Score und ein positiver lateraler Absetzungsrand als signifikant. Wie bereits im Kapitel 7.3.5 beschrieben, hatten Epstein et al. in einer multivariaten Analyse (wenn Patienten mit positiven Lymphknoten oder Samenblasenbefall aus der Untersuchung ausgeschlossen wurden) einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen Gleason-Score und einem Progress als auch mit einem Lokalrezidiv nachgewiesen (Epstein et al., 1996). Auch in der hier vorliegenden Untersuchung wurde dieser starke Einfluss des Gleason-Scores in diesem Patientenkollektiv nachgewiesen. Den signifikanten Einfluss des positiven lateralen Schnittrandes auf den Progress hatten bereits Van den Ouden et al. in einer Untersuchung gezeigt, die allerdings Patienten mit Lymphknoten- oder Samenblasenbeteiligung eingeschlossen hatte (Van den Ouden et al., 1993). Eine laterale Lokalisation des positiven Schnittrandes befindet sich nahe den Samenblasen und deutet möglicherweise auf einen lokal fortgeschrittenen Tumor hin.

## **Fazit**

Die oben beschriebenen Resultate entsprechen in weiten Teilen Ergebnissen aus der Literatur. So wurden verschiedene prä- und postoperative Variablen als signifikant Einfluss nehmend auf den Progress der Erkrankung bestätigt. Trotz einer vergleichsweise kurzen Beobachtungszeit konnte auch hier gezeigt werden, dass sich der biochemische Progress überwiegend im ersten Jahr nach der RP manifestierte. Nur wenige Rezidive wurden nach der medianen Beobachtungszeit von 26 Monaten nachgewiesen. Die Progress-Rate für das untersuchte Patientengut befand sich ebenfalls im Einklang mit bereits veröffentlichten Daten. Für Patienten mit einem pT2-Tumor lässt sich trotz der Diagnose eines positiven Schnittrandes eine optimistische Prognose, möglicherweise ohne die Notwendigkeit einer postoperativen Therapie, stellen.

Im Rahmen der Studie traten jedoch auch Fragestellungen auf, die in zukünftigen Studien optimiert werden könnten. So lässt sich die Auswahl des PSA-Grenzwertes von  $\geq 0,4$  ng/ml kritisieren, die Beobachtungszeit war mit 26 Monaten relativ kurz und die Studie fand unizentrisch statt. Zu den Stärken der Arbeit zählen eine lückenlose Nachbeobachtung sowie eine sorgfältige, umfangreiche Erfassung und Analyse der untersuchten prä- und postoperativen Parameter.



## 8. Zusammenfassung

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss verschiedener prä- und postoperativer Variablen auf den Progress der Erkrankung bei Patienten mit tumorpositiven Rändern nach Radikaler Prostatektomie zu bestimmen. Das Patientengut bestand aus 218 Patienten mit tumorpositiven Rändern, die zwischen August 1993 und Juni 2003 operiert wurden. Die demographischen und tumorspezifischen Daten sowie die Informationen zur postoperativen Beobachtungszeit wurden mittels einer Datenbankanalyse und durch Befragung der behandelnden Ärzte ermittelt. Als biochemischer Progress wurden postoperative Werte des prostataspezifischen Antigens (PSA)  $\geq 0,4$  ng/ml festgelegt. Der präoperative PSA-Wert betrug im Median 11,25 ng/ml. Bei einer Beobachtungszeit von im Median 26 Monaten erlitten 29,8 % der Patienten einen biochemischen Progress. Von diesen Patienten bekamen wiederum 60 % den Progress im ersten Jahr nach der Operation. Die 5-Jahres-Rate für die biochemisch-progressfreie Zeit betrug 43 %. Für das gesamte Patientenkollektiv zeigten in der univariaten Analyse die folgenden präoperativen Variablen signifikanten Einfluss auf den Progress der Erkrankung: Hormonelle Vorbehandlung, klinisches Stadium, präoperativer PSA-Wert. Postoperative Variablen mit signifikantem Einfluss waren pathologisches Stadium, Gleason-Score, Lymphknotenstatus, Samenblasenbefall, Anzahl und Lokalisation der positiven Ränder. Im multivariablen Modell zeigten präoperativer PSA-Wert und Samenblasenbefall signifikanten Einfluss. Auch bei solitärem Apexbefall war die Progress-Rate mit 16,7 % relativ niedrig. Von den Patienten mit einem Tumor des pathologischen Stadiums pT2 erlitten lediglich 5,13 % ein biochemisches Rezidiv. Von 139 Patienten ohne adjuvante Therapie erlitten bei einem postoperativen Gleason-Score 2 – 6 nur 13,6 % einen Progress, ohne Samenblasenbefall betrug die Rate 14,9 %. In dieser Patientengruppe lag die Progress-Rate für solitären Apexbefall bei 11,9 %. Signifikante prä- und postoperative Variablen waren im univariaten Modell klinisches Stadium, präoperativer PSA-Wert, pathologisches Stadium, Gleason-Score, Lymphknotenstatus, Samenblasenbefall, Anzahl und Lokalisation der tumorpositiven Ränder. In der multivariablen Analyse zeigte der präoperative PSA-Wert Einfluss auf signifikantem Niveau. Bei den 43 Patienten mit adjuvanter Hormontherapie war univariat ein Samenblasenbefall sowie multivariat der präoperative PSA-Wert signifikant. Bei 34 Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie gab es keine signifikanten Variablen in beiden Analysen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass – bei relativ kurzer Beobachtungszeit – nur wenige Patienten mit pT2-Tumor ein biochemisches Rezidiv erlitten. Ein Progress war auch selten bei Patienten mit solitärem Apexbefall (16,7 %), postoperativem Gleason-Score 2 – 6 (21,2 %) und ohne Samenblasenbefall (15,6 %).

## 9. Literaturverzeichnis

1. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel (1997): Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37, 1035-1041
2. Amling, C.L., Bergstralh, E.J., Blute, M.L., Slezak, J.M., Zincke, H. (2001): Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 165, 1146-1151
3. Anscher, M.S., Prosnitz, L.R. (1987): Postoperative radiotherapy for patients with carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy with positive surgical margins, seminal vesicle involvement and/or penetration through the capsule. *J Urol* 138, 1407-1412
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2002): Leitlinie PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik, Online-Publikation; [www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/043-036v.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/043-036v.htm)
5. Aydin, H., Tsuzuki, T., Hernandez, D., Walsh, P.C., Partin, A.W., Epstein, J.I. (2004): Positive proximal (bladder neck) margin at radical prostatectomy confers a greater risk of biochemical progression. *Urology* 64, 551-555
6. Bangma, C.H. (2000): Reihenuntersuchungen zur Entdeckung von Prostatakarzinomen. *Urologe A* 39, 334-340
7. Bastacky, S.I., Walsh, P.C., Epstein, J.I. (1993): Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* 17(4), 336-341
8. Belka, C., Ganswindt, U. (2006): Recurrence of prostate cancer – value of salvage radiotherapy. *Urologe A* 28, 1266-1270
9. Bill-Axelson, A., Holmberg, L., Ruutu, M., Haggman, M., Andersson, S.O., Bratell, S., Spangberg, A., Busch, C., Nordling, S., Garmo, H., Palmgren, J., Adami, H.O., Norlen, B.J., Johansson, J.E. (2005): Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 352, 1977-1984
10. Blute, M.L., Bostwick, D.G., Bergstralh, E.J., Slezak, J.M., Martin, S.K., Amling, C.L., Zincke, H. (1997): Anatomic site-specific positive margins in organ-confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. *Urology* 50, 733-739
11. Bolla, M., Van Poppel, H., Collette, L., Van Cangh, P., Vekemans, K., Da Pozzo, L., De Reijke, T.M., Verbaeys, A., Bosset, J.F., Van Velthoven, R., Maréchal, J.M., Scalliet, P., Haustermans, K., Piérart, M. for the European Organization for Research and Treatment of Cancer (2005): Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 366, 572-578

12. Bottke, D., Wiegel, T., Müller, M., Höcht, S., Altwein, J.E., Miller, K., Hinkelbein, W. (2004): Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie. Dtsch Arztebl 2004; 101(33): A 2255-2259
13. Carter, H.B., Partin, A.W. (2002): Diagnosis and staging of prostate cancer. In: Walsh, P.C., Retik, A.B., Vaughan, E.D., Wein, A.J. (Eds.): Campbell's urology, 8. Ed., S. 3055-3079. Philadelphia: W. B. Saunders
14. Catalona, W.J., Smith, D. (1994): 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. J Urol 152, 1837-1842
15. D'Amico, A.V., Crook, J. Beard, C.J., DeWeese, T.L., Hurwitz, M., Kaplan, I. (2002): Radiation therapy for prostate cancer. In: Walsh, P.C., Retik, A.B., Vaughan, E.D., Wein, A.J. (Eds.): Campbell's urology, 8. Ed., S. 3147-3170. Philadelphia: W. B. Saunders
16. D'Amico, A.V., Loffredo, M., Renshaw, A.A., Loffredo, B., Chen, M.H. (2006): Six-month androgen suppression plus radiation therapy compared with radiotherapy alone for men with prostate cancer and a rapidly increasing pretreatment prostate-specific antigen level. J Clin Oncol 24, 4190-4195
17. D'Amico, A.V., Whittington, R., Malkowicz, S.B., Schultz, D., Schnall, M., Tomaszewski, J.E., Wein, A. (1995): A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. J Urol 154, 131-138
18. Deger, S., Boehmer, D., Roigas, J., Schink, T., Wernecke, K.D., Wiegel, T., Hinkelbein, W., Budach, V., Loening, S.A. (2005): High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. Eur Urol 47, 441-448
19. Djavan, B., Moul, J.W., Zlotta, A., Remzi, M., Ravery, V. (2003): PSA progression following radical prostatectomy and radiation therapy: new standards in the new millennium. Eur Urol 43, 12-27
20. Eastham, J.A., Scardino, P.T. (2002): Radical prostatectomy. In: Walsh, P.C., Retik, A.B., Vaughan, E.D., Wein, A.J. (Eds.): Campbell's urology, 8. Ed., S. 3080-3106. Philadelphia: W. B. Saunders
21. Epstein, J.I. (1996): Incidence and significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. Urol Clin North Am 23(4), 651-663
22. Epstein, J.I. (2001): Pathologic assessment of the surgical specimen. Urol Clin North Am 28(3), 567-594
23. Epstein, J.I. (2002): Pathology of prostatic neoplasia. In: Walsh, P.C., Retik, A.B., Vaughan, E.D., Wein, A.J. (Eds.): Campbell's urology, 8. Ed., S. 3025-3037. Philadelphia: W. B. Saunders

24. Epstein, J.I., Amin, M., Boccon-Gibod, L., Egevad, L., Humphrey, P.A., Mikuz, G., Newling, D., Nilsson, S., Sakr, W., Srigley, J.R., Wheeler, T.M., Montironi, R. (2005): Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 216, 34-63
25. Epstein, J.I., Partin, A.W., Sauvageot, J., Walsh, P.C. (1996): Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 20(3), 286-292
26. Epstein, J.I., Pizov, G., Walsh, P.C. (1993): Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 71, 3582-3593
27. Epstein, J.I., Sauvageot, J. (1997): Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of postoperative progression? *J Urol* 157, 241-243
28. Epstein, J.I., Walsh, P.C., Carmichael, M., Brendler, C.B. (1994): Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 271, 368-374
29. Feneley, M.R., Partin, A.W. (2000): Diagnosis of localized prostate cancer: 10 years of progress. *Curr Opin Urol* 10, 319-327
30. Ferguson, J.K., Oesterling, J.E. (1994): Patient evaluation if prostate-specific antigen becomes elevated following radical prostatectomy or radiation therapy. *Urol Clin North Am* 21(4), 677-685
31. Fesseha, T., Sakr, W., Grignon, D., Banerjee, M., Wood Jr., D.P., Pontes, J.E. (1997): Prognostic implications of a positive apical margin in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 158, 2176-2179
32. Fichtner, J., Miller, K. (2000): Das Management von Patienten mit steigenden PSA-Werten nach kurativer Therapie. *Urologe A* 39, 475-482
33. Fornara, P., Fischer, K., Luboldt, H.J., Doehn, C., Semjonow, A. (2004): Einfluss von Präanalytik und Analytik auf die Aussagekraft des prostataspezifischen Antigens. *Dtsch Arztebl* 2004; 101(25), A 1820-1823
34. Gleason, D.F. (1992): Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 23, 273-278
35. Grossfeld, G.D., Chang, J.J., Broering, J.M., Miller, D.P., Yu, J., Flanders, S.C., Henning, J.M., Stier, D.M., Carroll, P.R. (2000): Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: data from the capsure database. *J Urol* 163, 1171-1177
36. Grossfeld, G.D., Tigrani, V.S., Nudell, D., Roach III, M., Weinberg, V.K., Presti Jr., J.C., Small, E.J., Carroll, P.R. (2000): Management of a positive surgical margin after radical prostatectomy: decision analysis. *J Urol* 164, 93-100

37. Han, M., Pound, C.R., Potter, S.R., Partin, A.W., Epstein, J.I., Walsh, P.C. (2001): Isolated local recurrence is rare after radical prostatectomy in men with Gleason 7 prostate cancers and positive surgical margins: therapeutic implications. *J Urol* 165, 864-866
38. Heidenreich, A., Von Knobloch, R., Hofmann, R. (2001): Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 39, 121-130
39. Helpap, B., Böcking, A., Dhom, G., Faul, P., Kastendieck, H., Leistenschneider, W., Müller, H.A. (1985): Klassifikation, histologisches und zytologisches Grading sowie Regressionsgrading des Prostatakarzinoms. Eine Empfehlung des Pathologisch-Urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“. *Urologe A* 24, 156-159
40. Hull, G.W., Rabbani, F., Abbas, F., Wheeler, T.M., Kattan, M.W., Scardino, P.T. (2002): Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. *J Urol* 167, 528-534
41. Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität (2004): Prostatakarzinom, Online-Publikation; [www.itz-tuebingen.de/pdfinhal/prostata.pdf](http://www.itz-tuebingen.de/pdfinhal/prostata.pdf)
42. Kamat, A.M., Babaian, K., Cheung, M.R., Naya, Y., Huang, S.H., Kuban, D., Babaian, R.J. (2003): Identification of factors predicting response to adjuvant radiation therapy in patients with positive margins after radical prostatectomy. *J Urol* 170, 1860-1863
43. Karakiewicz, P.I., Eastham, J.E., Graefen, M., Cagiannos, I., Stricker, P.D., Klein, E., Cangiano, T., Schröder, F.H., Scardino, P.T., Kattan, M.W. (2005): Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients. *Urology* 66, 1245-1250
44. Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI. Saarbrücken, 2006. Online-Publikation, [http://www.rki.de/cln\\_028/nn\\_226978/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Broschuere/kid2006,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/kid2006](http://www.rki.de/cln_028/nn_226978/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Broschuere/kid2006,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/kid2006)
45. Kröpfl, D., Löwen, H., Roggenbuck, U., Musch, M., Klevecka, V. (2006): Disease progression and survival in patients with prostate carcinoma and positive lymph nodes after radical retropubic prostatectomy. *Br J Urol* 97, 985-991
46. Leibovich, B.C., Engen, D.E., Patterson, D.E., Pisansky, T.M., Alexander, E.E., Blute, M.L., Bergstralh, E.J., Zincke, H. (2000): Benefit of adjuvant radiation therapy for localized prostate cancer with a positive surgical margin. *J Urol* 163, 1178-1182
47. Lennernäs, B., Edgren, M., Häggman, M., Norlén, B.J., Nilsson, S. (2003): Post-operative radiotherapy after prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 37, 10-15

48. Lowe, B.A., Lieberman, S.F. (1997): Disease recurrence and progression in untreated pathologic stage T3 prostate cancer: selecting the patient for adjuvant therapy. *J Urol* 158, 1452-1456
49. Mayer, F.J., Crawford, E.D. (1994): The role of endocrine therapy in the management of local and distant recurrence of prostate cancer following radical prostatectomy or radiation therapy. *Urol Clin North Am* 21(4), 707-715
50. McCarthy, J.F., Catalona, W.J., Hudson, M.A. (1994): Effect of radiation therapy on detectable serum prostate specific antigen levels following radical prostatectomy: early versus delayed treatment. *J Urol* 151, 1575-1578
51. Meier, R., Mark, R., St. Royal, L., Tran, L., Colburn, G., Parker, R. (1992): Postoperative radiation therapy after radical prostatectomy for prostate carcinoma. *Cancer* 70, 1960-1966
52. Messing, E.M., Manola, J., Sarosdy, M., Wilding, G., Crawford, E.D., Trump, D. (1999): Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 341, 1781-1788
53. Newcomer L.M., Stanford J.L., Blumenstein B.A., Brawer M.K. (1997): Temporal trends in rates of prostate cancer: Declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol* 158, 1427-1430
54. Öbek, C., Louis, P., Civantos, F., Soloway, M.S. (1999): Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. *J Urol* 161, 494-499
55. Öbek, C., Sadek, S., Lai, S., Civantos, F., Rubinowicz, R., Soloway, M.S. (1999): Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. *Urology* 54, 682-688
56. Ohori, M., Abbas, F., Wheeler, T.M., Kattan, M.W., Scardino, P.T., Lerner, S.P (1999): Pathological features and prognostic significance of prostate cancer in the apical section determined by whole mount histology. *J Urol* 161, 500-504
57. Ohori, M., Wheeler, T.M., Kattan, M.W., Goto, Y., Scardino, P. (1995): Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 154, 1818-1824
58. Partin, A.W., Pearson, J.D., Landis, P.K., Carter, H.B., Pound, C.R., Clemens, J.Q., Epstein, J.I., Walsh, P.C. (1994): Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 43, 649-659
59. Partin, A.W., Pound, C.R., Clemens, J.Q., Epstein, J.I., Walsh, P.C. (1993): Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 20(2), 713-725

60. Patel, R., Lepor, H., Thiel, R.P., Taneja, S.S. (2005): Prostate-specific antigen velocity accurately predicts response to salvage radiotherapy in men with biochemical relapse after radical prostatectomy. *Urology* 65, 942-946
61. Paulson, D.F., Moul, J.W., Walther, P.J. (1990): Radical prostatectomy for clinical stage T1-2 N0M0 prostatic adenocarcinoma: long-term results. *J Urol* 144, 1180-1184
62. Pazona, J.F., Han, M., Hawkins, S.A., Roehl, K.A., Catalona, W.J. (2005): Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates. *J Urol* 174, 1282-1286
63. Pettus, J.A., Weight, C.J., Thompson, C.J., Middleton, R.G., Stephenson, R.A. (2004): Biochemical failure in men following radical retropubic prostatectomy: impact of surgical margin status and location. *J Urol* 172, 129-132
64. Pound C.R., Partin, A.W., Eisenberger, M.A., Chan, D.W., Pearson, J.D., Walsh, P.C. (1999): Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 281, 1591-1597
65. Pound, C.R., Partin, A.W., Epstein, J.I., Walsh, P.C. (1997): Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 24(2), 395-406
66. Reiter, R.E., DeKernion, J.B. (2002): Epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. *In*: Walsh, P.C., Retik, A.B., Vaughan, E.D., Wein, A.J. (Eds.): *Campbell's urology*, 8. Ed., S. 3003-3024. Philadelphia: W. B. Saunders
67. Rosen, M.A., Goldstone, L., Lapin, S., Wheeler, T., Scardino, P. (1992): Frequency and location of extracapsular extension and positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 148, 331-337
68. Salomon, L., Anastasiadis, A.G., Antiphon, P., Levrel, O., Saint, F., De La Taille, A., Cicco, A., Vordos, D., Hoznek, A., Chopin, D., Abbou, C.-C. (2003): Prognostic consequences of the location of positive surgical margins in organ-confined prostate cancer. *Urol Int* 70, 291-296
69. Schild, S.E. (2001): Radiation therapy after prostatectomy: the case for salvage therapy as opposed to adjuvant therapy. *Int J Cancer* 96, 91-93
70. Schröder, F.H. (1995): Screening, early detection, and treatment of prostate cancer: a european view. *Urology* 46 (3 Suppl A), 62-70
71. Schröder, F.H. (2002): Hormonal therapy of prostate cancer. *In*: Walsh, P.C., Retik, A.B., Vaughan, E.D., Wein, A.J. (Eds.): *Campbell's urology*, 8. Ed., S. 3182-3208. Philadelphia: W. B. Saunders

72. Sengupta, S., Blute, M.L., Bagniewski, S.M., Myers, R.P., Bergstralh, E.J., Leibovich, B.C., Zincke, H. (2006): Increasing prostate specific antigen following radical prostatectomy and adjuvant hormonal therapy: doubling time predicts survival. *J Urol* 175, 1684-1690
73. Simon, M.A., Kim, S., Soloway, M.S. (2006): Prostate specific antigen recurrence rates are low after radical retropubic prostatectomy and positive margins. *J Urol* 175, 140-144
74. Sofer, M., Hamilton-Nelson, K.L., Civantos, F., Soloway, M.S. (2002): Positive surgical margins after radical retropubic prostatectomy: the influence of site and number on progression. *J Urol* 167, 2453-2456
75. Sokoloff, M.H., Yang, X.J., Fumo, M., Mhoon, D., Brendler, C.B. (2004): Characterizing prostate adenocarcinomas in men with a serum prostate specific antigen level of < 4.0 ng/ml. *Br J Urol* 93, 499-502
76. Stamey, T.A., McNeal, J.E., Freiha, F.S., Redwine, E. (1988): Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *J Urol* 139, 1235-1240
77. Stamey, T.A., McNeal, J.E., Yemoto, C.M., Sigal, B.M., Johnstone, I.M. (1999): Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 281, 1395-1400
78. Stamey, T.A., Villers, A.A., McNeal, J.E., Link, P.C., Freiha, F.S. (1990): Positive surgical margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection. *J Urol* 143, 1166-1173
79. Statistisches Bundesamt (2004): Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht 2004, Online-Publikation;  
<http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.php#nicht>
80. Stuschke, M., Budach, V., Böhmer, D. (2004): Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. *Dtsch Arztebl* 2004; 101(40): A 2690-2694
81. Swindle, P., Eastham, J.A., Ohori, M., Kattan, M.W., Wheeler, T., Maru, N., Slawin, K., Scardino, P.T. (2005): Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 174, 903-907
82. Tannock, I.F., DeWit, R., Berry, W.R., Horti, J., Pluzanska, A., Chi, K.N., Oudard, S., Théodore, C., James, N.D., Turesson, I., Rosenthal, M.A., Eisenberger, M.A. (2004): Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351, 1502-1512
83. Thompson, I.M., Pauler, D.K., Goodman, P.J., Tangen, C.M., Lucia, M.S., Parnes, H.L., Minasian, L.M., Ford, L.G., Lippman, S.M., Crawford, E.D., Crowley, J.J., Coltman, C.A. (2004): Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq 4.0$  ng per milliliter. *N Engl J Med* 350, 2239-2246



84. Van den Ouden, D., Bentvelsen, F.M., Boevé, E.R., Schröder, F.H. (1993): Positive margins after radical prostatectomy: correlation with local recurrence and distant progression. *Br J Urol* 72, 489-494
85. Vargas, C., Kestin, L.L., Weed, D.W., Krauss, D., Vicini, F.A., Martinez, A.A. (2005): Improved biochemical outcome with adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer with poor pathologic features. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61, 714-724
86. Villers, A., McNeal, J. E., Redwine, E. A., Freiha, F. S., Stamey, T. A. (1989): The role of perineural invasion in the local spread of prostate carcinoma. *J Urol* 142, 763-768
87. Vis, A.N., Schröder, F.H., Van der Kwast, T.H. (2006): The actual value of the surgical margin status as a predictor of disease progression in men with early prostate cancer. *Eur Urol* 50, 258-265
88. Walsh, P.C. (2002): Anatomic radical retropubic prostatectomy. *In*: Walsh, P.C., Retik, A.B., Vaughan, E.D., Wein, A.J. (Eds.): *Campbell's urology*, 8. Ed., S. 3107-3129. Philadelphia: W. B. Saunders
89. Watson, R.B., Civantos, F., Soloway, M.S. (1996): Positive surgical margins with radical prostatectomy: detailed pathological analysis and prognosis. *Urology* 48, 80-90
90. Wieder, J., Soloway, M. (1998): Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 160, 299-315
91. Zeliadt, S.B., Potosky, A.L., Penson, D.F., Etzioni, R. (2006): Survival benefit associated with adjuvant androgen deprivation therapy combined with radiotherapy for high- and low-risk patients with nonmetastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66, 395-402
92. Zietman, A.L, Coen, J.J., Shipley, W.U., Althausen, A.F. (1993): Adjuvant irradiation after radical prostatectomy for adenocarcinoma of prostate: analysis of freedom from psa failure. *Urology* 42, 292-298

## 10. Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Kröpfl für die Überlassung des sehr interessanten Themas dieser Dissertation bedanken. Auch für die sehr gute Betreuung und umfangreiche Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit gebührt ihm mein Dank.

Darüber hinaus möchte ich mich für die Anstellung als studentische Hilfskraft in seiner urologischen Abteilung während der Jahre 2004 bis 2006 bedanken. Im Rahmen dieser Aufgabe war ich mit Ausbau und Pflege der urologischen Studiendatenbank zur radikalen Prostatektomie betraut. Die hierdurch gewonnenen Kenntnisse und Erfahrungen waren mir bei der Erstellung dieser Dissertation von wertvollem Nutzen.

Frau Ulla Roggenbuck vom Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Essen hat mir bei der nicht immer einfachen, umfangreichen statistischen Auswertung der Daten und Analyse der Ergebnisse stets mit Sachverstand und großer Geduld geholfen.

Frau Michaela Vanberg aus der Klinik für Urologie hat durch Programmierung der Datenbanken eine wichtige Grundlage der vorliegenden Studie geschaffen. Ohne sie und ihre Kenntnisse als Programmiererin wäre eine sinnvolle statistische Auswertung des umfangreichen Datenmaterials kaum möglich gewesen.

Außerdem danke ich Frau Andrea Bartelds aus dem Sekretariat der Klinik für Urologie für die freundliche Zusammenarbeit.

Herr Frank Speer hat mir durch alle Höhen und Tiefen im Verlaufe dieser Dissertation mit Geduld und moralischer Unterstützung zur Seite gestanden.

Schließlich gebührt meinen Eltern Erika und Hans Metzler Dank dafür, mir durch ihren Rückhalt das Medizinstudium und damit letztendlich auch diese Dissertation überhaupt erst ermöglicht zu haben.

## 11. Lebenslauf

### Daniela Mandt

wohnhaft Alfredstraße 114-116, 45131 Essen

Geboren am 14. Dezember 1973 in Wuppertal

#### Hochschulausbildung:

April 2003 bis Mai 2007	Studium Humanmedizin, Universität Duisburg-Essen Ärztliche Prüfung im Mai 2007 Approbation als Ärztin erteilt im Juni 2007
April 2001 bis März 2003	Studium Humanmedizin, Universität Münster Ärztliche Vorprüfung im März 2003 bestanden
April bis Oktober 1996	Studium Humanmedizin, Universität Marburg
November 1995 bis April 1996	Studium Biologie, Universität Bochum
Mai bis Oktober 1995	Praktika im Krankenpflegebereich, Vorbereitung auf den Test für medizinische Studiengänge

#### Beruflicher Werdegang:

Seit März 2008	Arbeit als Assistenzärztin in der Klinik für Radiologie, Knappschafts Krankenhaus, Recklinghausen
September 2007 bis Februar 2008	Arbeit als Assistenzärztin in der Klinik für Neurologie, Katholisches Krankenhaus Philippusstift, Essen
Februar 1999 bis April 2001	Arbeit als Grafikerin, mediakom Medien- und Kommunikationsberatung, Unna
Oktober 1996 bis Januar 1999	Berufsausbildung zur Schriftsetzerin, DruckVerlag Kettler, Bönen Gesellenbrief im Dezember 1998 erhalten
Juli 1994 bis April 1995	Krankheit mit Klinikaufenthalt
August 1993 bis Juni 1994	Berufsausbildung zur Schriftsetzerin, Nacke KG, Wuppertal

#### Schulbildung:

August 1984 bis Juni 1993	Carl-Duisberg-Gymnasium, Wuppertal Abitur
---------------------------	--